Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Beziehungen zwischen der Reife des Neugeborenen bei Geburt nach Tokolysebehandlung und nach vorzeitigem Blasensprung (mit und ohne Tokolyse) und dem mütterlichen Cortisolspiegel

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
BARBARA ENSSLIN-HAASIS
aus Tübingen

1984

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Beziehungen zwischen der Reife des Neugeborenen bei Geburt nach Tokolysebehandlung und nach vorzeitigem Blasensprung (mit und ohne Tokolyse) und dem mütterlichen Cortisolspiegel

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
BARBARA ENSSLIN-HAASIS
aus Tübingen

1984

Dekan:	Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter:	Professor Dr. A. Schindler
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. E. Keller

gedruckt bei H.-J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Herrn Professor Dr.A.E. Schindler danke ich für die Überlassung des Themals und Herrn Dr. R. Göser für die Betreuung bei dieser Arbeit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536512_0026

Meiner Großmutter
Irene Riekert
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	MATERIAL UND Methode	6
2.1.	Auswahl des Patientengutes	6
2.2.	Tokolysegruppe	6
2.3.	Blasensprunggruppe	7
2.4.	Kontrollgruppe	8
2.5.	Definition	8
2.5.1	Aufnahmeuntersuchung	8
2.5.2	Perzentilen	8
2.5.3	Atemnotsyndrom	9
2.6.	Probengewinnung	10
2.6.1	Bestimmungen der Plasmacortisol-konzentrationen	10
2.7.	Assaymethode	11
2.7.1	Aufarbeitung des Probenmaterials	11
2.7.2	Kontrollen	11
2.7.3	Standardseren	11
2.7.4	Tracerverdünnung	12
2.7.5	Antikörper	12
2.7.6	Technischer Ablauf	12
2.7.7	Verwendete Reagenzien und Geräte	14
3.	ERGEBNISSE	14
3.1.	Plasmacortisolbestimmungen während des normalen Schwangerschaftsverlaufes	14
3.2.	Plasmacortisolbestimmungen unter Tokolyse bei vorzeitiger Wehentätigkeit	15
3.2.1.	Ergebnisse der Plasmacortisolbestimmungen unter Langzeittokolyse (7 und mehr Tage)	16
3.2.2.	Ergebnisse der Plasmacortisolbestimmungen unter Kurzzeittokolyse (1 bis 7 Tage)	16

		Seite
3.3.	Plasmacortisolbestimmungen bei vorzeitigem Blasensprung	17
3.3.1	Plasmacortisolkonzentrationen bei kurzzeitigem Blasensprung (36h) ohne Tokolyse	17
3.3.2	Plasmacortisolkonzentrationen bei kurzzeitigem Blasensprung (36h) mit Kurzzeittokolyse	18
3.4.	Plasmacortisolbestimmungen bei verlängertem Blasensprung (36h)	19
3.4.1	Plasmacortisolkonzentrationen bei verlängertem ohne Tokolyse	19
3.4.2	Plasmacortisolkonzentrationen bei verlängertem Blasensprung mit Langzeittokolyse	19
4.	Klinische KDaten der untersuchten Kollektive	20
4.1.	Langzeittokolyse	20
4.1.1	Aufnahmebefund	21
4.1.2	Modus der Langzeittokolyse	22
4.1.3	Geburtstermin und Art der Entbindung	23
4.1.4	Reife und Zustand der Neugeborenen	25
4.2.	Akutes Atemnotsyndrom	27
4.3.	Kurzzeittokolyse	29
4.4.	Kurzzeitblasensprungkollektiv	29
4.4.1	Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Kind	29
4.4.2	Akutes Atemnotsyndrom und Amnioninfektionssyndrom	31
4.5.	Langzeitblasensprungkollektiv mit Langzeittokolyse	32
4.5.1	Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Kind	32
4.5.2	Akutes Atemnotsyndrom und Amnioninfektionssyndrom	34
4.6.	Langzeitblasensprungkollektiv mit Langzeittokolyse	36
4.6.1	Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Kind	36
4.6.2	Akutes Atemnotsyndrom und Amnioninfektionssyndrom	37
5.	DISKUSSION	42
6.	ZUSAMMENFASSUNG	51
7.	LITERATURVERZEICHNIS	54
8.	ANHANG	64

Seite

ANHANG 64

Anhang 1 Tab. 29:

9 Fälle aus dem Langzeittokolysekollektiv
mit vorzeitigem Blasensprung

Anhang 2 Tab. 30:
Anamnese der Mutter und Schwangerschaftsverlauf
beim Kurzzeitblasensprungkollektiv

Tab. 31:
Geburt und Kind beim Kurzzeitblasensprungkollektiv

Anhang 3 Tab.: 32
Anamnese der Mutter und Schwangerschaftsverlauf
beim Langzeitblasensprungkollektiv

Anhang 4 Tab. 34:
Anamnese der Mutter und Schwangerschaftsverlauf beim
Langzeitblasensprungkollektiv mit
Langzeittokolyse

Tab. 35:
Geburt und Kind beim Langzeitblasensprungkollektiv
mit Langzeittokolyse

ABKÜRZUNGEN

AIS	Amnioninfektionssyndrom
BS	Blasensprung
BEL vag	Beckenendlage vaginal
CTG	Cardiotokogramm
Cervixinsuff.	Cervixinsuffizienz
Cort.	Cortisol im Plasma
Entbind.	Entbindung
E_3	Östriol
For	Forceps
Frühgeb.	Frühgeburt
Frühgebbestr.	Frühgeburtsbestrebungen
h	Stunde
HWI	Harnwegsinfekt
i.v.	intraveenös
kA	keine Angaben
Kikli	Kinderklinik
L/S-Ratio	Lecithin-Sphingomyelin Quotient
NK	Normalkollektiv
NNR	Nebennierenrinde
MV	mütterliches Venenblut
O_2	Sauerstoff
path.	pathologisch
pp	post partum
RDS = HMS	akutes Atemnotsyndrom
Retard.	Retardierung
RIA	Radioimmunoassay
Status febr.	Status febrilis
Sec	Sectio
SEM	Standard error of x-mean
sp	spontan
SSW	Schwangerschaftswoche
T	Tage
Toko	Tokolyse
UFK	Universitäts-Frauenklinik
Upm	Umdrehungen pro Minute
V.a.	Verdacht auf
Vit. cordis	Vitium cordis
vorz. BS	vorzeitiger Blasensprung
Wo	Wochen
Z.n.	Zustand nach

1. EINLEITUNG

Trotz der sprunghaften Entwicklung der Perinatologie ist die Frühgeburt mit einem Anteil von8 % an der Gesamtgeburtenzahl noch immer das belastendste Problem der heutigen Geburtshilfe (RICHTER, 1978; HILLEMANNS, 1977). In Deutschland gehen 60 - 80 % der perinatalen Todesfälle zu Lasten der Frühgeburt, zudem ist die Prognose dieser Kinder ungünstig, besonders die der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1 500 g.

Da die Ursache der Frühgeburt auch heute noch weitgehend unbekannt ist, kann sie nicht kausal,sondern nur symptomatisch angegangen werden. Das Hauptsymptom der drohenden Frühgeburt ist die vorzeitige Wehentätigkeit. Darunter versteht man Uteruskontraktionen zwischen der 29. und 37.SSW, die eine Eröffnung der Cervix uteri bewirken, ferner Blasensprung und Blutung ex utero.

Das therapeutische Ziel muß also darin bestehen, diese unerwünschte Uterusaktivität zu unterbinden, denn durch Verlängerung der Gestationszeit wird das Geburtsgewicht erhöht und die Lebenschance des Neugeborenen vergrößert.

Der wehenhemmenden Therapie mit Betamimetika kommt deshalb wohl ein entscheidende Rolle in der Vermeidung der Frühgeburtlichkeit zu.

Als Tokolytikum am besten bewährt hat sich nach Meinung vieler Autoren die Kombination eines Betasympathomimetikums wie Fenterolhydrobromid (Partusisten^{R}) und eines Ca-Antagonisten z.B. Verapamil (Isoptin^{R}) zur Senkung der Herzfrequenz. Der Wirkungsmechanismus der Betamimetika soll nach dér Rezeptorentheorie von ALQUIST (1948) kurz erläutert werden. Danach löst Noradrenalin infolge seiner größeren Affinität zu Alpha-Rezeptoren eine Kontraktionssteigerung aus.

Adrenalin dagegen besitz als Neurotransmitter der sympathischen Nervenendigungen eine größere Affinität zu Betarezeptoren, deren Stimulation eine Hemmung der Kontraktion der glatten Muskulatur hervorruft (JUNG, 1974).

Der Mechanismus beruht auf einer Aktivierung des Enzyms Adenyl-Cyclase in der Zellwand. Dieses Enzym katalysiert die Reaktion ATP zu c-AMP. Dabei kommt es zu einem Ca-Entzug aus dem Interstitium der Zelle. Das führt zu einer Relaxation des Muskels (WEIDINGER, 1973).

Betamimetika stimulieren jedoch auch das Adenyl-Cyclase-System in anderen Kompartimenten, so z.B. im Kohlehydratstoffwechsel und auch in der Herz- und Gefäßmuskulatur (WEIDINGER, 1973). Am Herzen führen sympathische Überträgerstoffe zu einer Erhöhung der Sinusfrequenz und der Überleitungsgeschwindigkeit im AV-Knoten, sowie im Gegensatz zum Uterus, wo es zu einer Relaxation kommt, zu einer Steigerung der Kontraktionskraft von Vorhof und Ventrikel (HERTING, 1978; FLECKENSTEIN et al., 1978). Durch experimentelle Untersuchungen konnte man zeigen, daß der Wirkungsmechanismus der Betamimetika am Herzen wahrscheinlich auf einer Steigerung des Ca-Influxes in die Myokardzelle beruht. Dieser höhere Ca-Influx führt dann nach FLECKENSTEIN über das komplexe System der elektromechanischen Koppelung zu einer höheren Spannungsentwicklung. Die zu einer Tokolysetherapie geeigneten Betamimetika hatten zwar eine vergleichsweise höhere Affinität zu den sog. β_2-Rezeptoren und somit zu der Uterusmuskulatur. Nebenbei steigern jedoch auch diese Substanzen, wenn auch in geringerem Maße als die β_1-Stimulatoren, den myokardialen Ca-Influx, was sich klinisch u.a. in einer mehr oder weniger ausgeprägten Steigerung der Herzfrequenz mit Blutdruckabfall, Übelkeit, Muskelzittern und Schwindelgefühl bemerkbar machen kann (FLECKENSTEIN, 1978; HILTMANN et al., 1976; HILTMANN u. WEIDINGER, 1976; KÜNZEL et al., 1973). Durch Zugabe eines sog. Ca-Antagonisten (Verapamil) versucht man die unerwünschten

kardialen Nebenwirkungen der Tokolyse bei der Mutter und dem Feten soweit wie möglich zu verhindern und dem Auftreten von subendokardialen Myokardnekrosen entgegenzuwirken. So können nachgewiesenermaßen sowohl die Nebenwirkungen von Fenoterol(Partusisten), Nylidrin (Dilatol) und Isoxsupprine (Duvadilan) durch die Zugabe von Verapamil teilweise gemildert werden, zumal Verapamil die Plazenta passiert und seine Wirkung auch bei dem Feten entfalten kann (FLECKENSTEIN, 1978; HILTMANN u. WEIDINGER, 1976; WEIDINGER et al., 1975, WIEST et al., 1976, JUNG, 1974).

Trotz dieser unerwünschten Nebenwirkungen kann man auf eine tokolytische Therapie mit den erwähnten Substanzen nicht verzichten, denn durch die Tokolyse läßt sich oft das Gestationsalter entscheidend verlängern, was wiederum für die pulmonale Situation der Neugeborenen von entscheidender Bedeutung sein kann.

Die häufigste Komplikation jedoch bei Frühgeborenen ist das
akute Atemnotsyndrom (RDS = Respiratory Distress Syndrom oder auch Hyalines Membransyndrom genannt). Insgesamt hatte das RDS in Deutschland 1972 einen Anteil von 28,2 % an der perinatalen Mortalität und in der Gewichtsklasse unter 2 500 g sogar einen Anteil von 64 % (KRIEGELSTEINER, 1976). In der Ätiologie dieses akuten Atemnotsyndroms spielt wahrscheinlich die funktionelle Unreife der Lunge und die mangelhafte Bildung des Antiatelektasefaktors (Surfactant), der das Kollabieren der Lungen verhindern soll, eine entscheidende Rolle (SIEBERT u. MEITINGER, 1977; LEMPERT et al., 1973; GLUCK et al., 1972).

Der Antiatelektasefaktor soll in diesem Rahmen das äußere Epithel der Alveolen in Form einer extrazellulären monomolekularen Schicht auskleiden und den zentripetalen Kräften des Interstitiums entgegenwirken. Es kommt dadurch zu einer Senkung der Oberflächenspannung, was wiederum ein

Kollabieren der Alveolen im Exspirium verhindern soll. Es ist in der Literatur nicht geklärt, ob die Tokolysetherapie per se auf die Lungenreife des Feten und Neugeborenen einwirkt. So wäre es denkbar, daß die pulmonale Adaptation nach Tokolyse dem Neugeborenen mehr Schwierigkeiten bereitet als vergleichsweise einem Kind nach vorzeitigem Blasensprung ohne Tokolyse in einem identischen Gestationsalter. So fand einerseits GOESCHEN (1980) bei einer Untersuchung des Fruchtwasser-Lezithingehaltes bei Zwillingsschwangerschaften, daß die Surfactantproduktion unter Langzeittokolyse zu jedem Zeitpunkt niedriger lag als in einem Vergleichskollektiv ohne Tokolyse. Theoretisch wäre demnach eine höhere Anzahl von akuten Atemnotsyndromen durch eine Tokolyse zu erwarten.

BOOG et al. (1975) fanden jedoch, daß die Kinder nach Tokolyse durch Ritodrine (Prepar^{R}) reifer waren als die eines unbehandelten Vergleichskollektivs, wobei in der Gruppe der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 2 300 g weniger Atemnotsyndrome auftraten, so daß hier der Tokolyse ein diesbezüglich protektiver Schritt zugeschrieben werden könnte.

Zu ganz ähnlichen Ergebnissen kamen auch KERO et al. (1973), LIU (1973) und van IDDEKINGE u. HUGHES (1977). Im Gegensatz zu den bisher zitierten Arbeiten fanden jedoch SIEBERT u. MEITINGER keinerlei diesbezügliche Beziehungen zwischen dem Auftreten eines akuten Atemnotsyndromes und einer vorangegangenen Tokolyse.

Nachdem in der Literatur keine einheitliche Auffassung über den Zusammenhang zwischen Tokolyse und RDS besteht, soll in der vorgelegten Arbeit ein möglicher Teilaspekt dieses Problems untersucht werden. So haben wir uns die Frage gestellt, ob in diesem Rahmen nicht möglicherweise den mütterlichen Plasmacortisolkonzentrationen bei der Reife des Neugeborenen nach Tokolyse eine entscheidende

Rolle zukommt.
Außerdem wurde im einzelnen untersucht, ob sich auch bei einem vorzeitigen Blasensprung mit und ohne Tokolyse Veränderungen in den mütterlichen Plasmacortisolkonzentrationen finden lassen und wie sich die Situation des Neugeborenen nach vorzeitigem Blasensprung von derjenigen nach Tokolyse unterscheidet.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. Auswahl des Patientengutes

Mittels einer retrospektiven Analyse wurden anhand der Geburtsjournale der Universitäts-Frauenklinik Tübingen vom 1.1.1978 bis 31.3.1980 mit einer Gesamtgeburtenzahl von 4 747 jene Fälle ausgewählt, die während des Schwangerschaftsverlaufs Frühgeburtsbestrebungen oder einen vorzeitigen Blasensprung als Aufnahmediagnose aufgewiesen haben. Ausgeschlossen wurden Mehrlingsschwangerschaften sowie Fälle mit antepartaler Glukokortikoidtherapie der Mutter.

Die für die Arbeit notwendigen Daten wurden mittels eines Erhebungsbogens gewonnen. Aufgrund der unten aufgeführten Auswahlkriterien werden die Fälle in entsprechende Kollektive eingeteilt.

2.2. Tokolysegruppe

1. Die Tokolysebehandlung erfolgte nicht vor der 27. und nicht nach der 37. Schwangerschaftswoche (182. bis 257. Schwangerschaftstag nach letzter Periode).

2. Der Zeitraum zwischen Beendigung der Tokolysebehandlung und der Geburt durfte nicht mehr als ($\leq$) 7 Tage betragen.

3. Die Behandlung der Frühgeburtsbestrebungen erfolgte nur mit Fenoterolhydrobromid (Partusisten^{R}) in Kombination mit dem Calcium-Antagonisten Verapamil (Isoptin^{R}) intravenös oder oral. Die zusätzliche Gabe von Sedativa wie Diazepam (Valium^{R}) war möglich. Andere Tokolytika wie z.B. Acetylsalicylsäure, auch in Kombination mit Fenoterol, schieden aus.

4. Die Tokolysegruppe erfuhr folgende Unterteilung:
   a) Langzeittokolyse > 7 Tage Tokolysedauer
   b) Kurzzeittokolyse ≤ 7 Tage Tokolysedauer

   Nur bei der Beurteilung der initialen Veränderung der Cortisolkonzentration unter Tokolyse wurden die ersten 7 Tage der Langzeittokolysegruppe abgetrennt und zur Kurzzeittokolysegruppe hinzugenommen.

5. Die Langzeittokolysegruppe enthält 9 Fälle, bei denen es nach langer Tokolyse maximal 24 Stunden vor der Geburt zum Blasensprung gekommen war.

2.3. Blasensprunggruppe

1. Der Zeitpunkt des Blasensprungs fiel in die 27. bis einschließlich 37. Schwangerschaftswoche (SSW) (182. bis 297. Schwangerschaftstag).

2. Das Kollektiv erfuhr folgende Auftrennung:
   A) Blasensprung ≤ 36 Stunden ante partu
   B) Blasensprung > 36 Stunden ante partu

   ad A) 1. Fälle, die keine Tokolyse vor oder nach dem Blasensprung erhielten.
   2. Fälle, die vor dem Blasensprung orale Tokolyse oder nach dem Blasensprung eine kurzfristige, weil nicht erfolgreiche, Tokolyse bekamen.

   ad B) 1. Fälle, die keine Tokolyse vor und nach dem Blasensprung erhielten.
   2. Fälle,die vor dem Blasensprung orale Tokolyse oder nach dem Blasensprung (sowohl eine kurzzeitige als auch) eine langzeitige i.v.-Tokolyse bekamen.

2.4. Kontrollgruppe

Als Vergleichsgrundlage diente ein aus einer anderen Studie (E_3-Studie, GÖSER) nach strengen Kriterien aufgestelltes Normalkollektiv.

2.5. Definitionen

2.5.1 Aufnahmeuntersuchung

Alle Patientinnen wurden bei der Aufnahme vaginal untersucht. Die Befunde der ersten Klinikaufnahme wurden retrospektiv dem nach BAUMGARTEN modifizierten Score (Tab. 11, 30, 32,34 im Anhang) zugeteilt.

Der Score umfaßt die folgenden Parameter zur Beurteilung eines Therapieerfolges bei Frühgeburtsbestrebungen:

1. Wehentätigkeit	unregelmäßig	1 Pkt
	regelmäßig	2
2. Blasensprung	hoch	1
	tief	2
3. Blutungen	leicht	1
	stark	2
4. MM-Weite	1 cm	1
	2 cm	2
	3 cm	3
	4 cm	4

2.5.2. Perzentilen

Das Geburtsgewicht der Neugeborenen wurde in Perzentilen nach LUBCHENCO angegeben (Tab. 16, 30, 32, 34, im Anhang). Die 50. Perzentile gibt in diesem System das mittlere Geburts-

gewicht wieder, Werte oberhalb der 90. und unterhalb der 10. Perzentile sind dabei als abnorm anzusehen.

2.5.3. Atemnotsyndrom

Synonym für Atemnotsyndrom werden im Text folgende Begriffe verwendet:
RDS = Respiratory Distress Syndrome oder
HMD = Hyaline Membrane Disease.

Die Diagnose RDS stützt sich auf den klinischen Befund und auf das Röntgenbild. Symptome eines Atemnotsyndroms sind Tachypnoe > 60 min interkostale und sternale, Einziehungen, Nasenflügeln und exspiratorisches Stöhnen des Neugeborenen. Im Röntgenbild sieht man Atelektasen, feingranuläre Trübungen oder ein Aerobronchogramm.

Hundertprozéntig ist die Diagnose jedoch nur pathologisch-anatomisch zu sichern, besonders durch den Nachweis von Fibrinniederschlägen in den Lungenaleveolen, sogenannte "hyaline Membranen" (nach KEUTH, 1970 u. 1973).

Die aufgetretenen RDS-Fälle werden nach Schweregrad geordnet (s. Tab. 19, 22, 24, 26, 27). Die dabei benutzten Symbole bedeuten:

. leichtes RDS, transitorisch, < 12 h

.. mittelschweres RDS, Symptomatik > 12 h
Beatmung bis 7 Tage, kein komplizierter Verlauf der Erkrankung

... sehr schweres RDS, erhebliche Symptom
Langzeitbeatmung > 7 Tage, Exitus mit Zeichen eines RDS

2.6. Probengewinnung

Die Plasmacortisolbestimmung erfolgte in Blutproben, die im Rahmen der Routinediagnostik in der Regel zwischen 7 und 9 Uhr, mit kristallinem Heparin versetzt, entnommen wurden. Das für die Routinediagnostik nicht benötigte Plasma wurde bei 20°C tiefgefroren, gelagert und zu den jeweiligen Bestimmungen aufgetaut.

2.6.1. Bestimmungen der Plasmacortisolkonzentrationen

Die Bestimmungen der Plasmacortisolkonzentrationen wurden nach dem radioimmunologischen Prinzip durchgeführt. Verwendet wurde dabei der Kit der Firma Travenol (Gammacoat™ (125 J) Cortisol Radioimmunoassay Kit, Cat. Nos. CA-529, 549), mit dem die Konzentration des Gesamtcortisols bestimmt wird.

Das Prinzip der radioimmunologischen Bestimmungsmethode beruht auf der Konkurrenzreaktion zwischen radioaktiv markiertem Cortisol bekannter Konzentration und dem unmarkierten Cortisol, dessen Konzentration es zu bestimmen gilt, um die limitierte Anzahl von Bindungsstellen an dem Antikörper. Dazu werden die zu bestimmenden Proben sowie 5 Proben mit bekannter Cortisolkonzentration zusammen mit radioaktiv markiertem Cortisol in Kunststoffröhrchen inkubiert, deren Wände bereits mit einem Cortisolantikörper beschichtet sind. Anschließend wird der Inhalt dekantiert und die Röhrchen in einem Gamma-Counter (10) gezählt.

Aus den 5 Standardlösungen mit bekannter Cortisolkonzentration von 2 - 60 µg % berechnet der Computer (11) die Standardkurve. Die zu bestimmenden Werte der Proben werden mittels Interpolation der Standardkurve entnommen. Der Vorteil der verwendeten RIA-Technik besteht in folgendem: Eine Proteindenaturierung oder ein Extraktionsschritt ist nicht notwendig. Bei der Durchführung des Assays in nur einem Röhrchen, das bereits den Cortisolantikörper enthält, werden Pipettier- oder Verdünnungsfehler vermindert.

2.7. Assaymethode

2.7.1. Aufarbeitung des Probematerials

Die tiefgefrorenen Plasmaproben wurden über Nacht bei +4°C langsam aufgetaut, anschließend mit der Eppendorf-Zentrifuge (8) bei 1 000 Upm über 2 min zentrifugiert. Fibrinüberstände wurden abpipettiert.

2.7.2. Kontrollen

In einem Vorversuch wurde durch eine Vielfachbestimmung der Mittelwert der Cortisolkonzentration in einer bekannten Plasmaprobe ermittelt. Dieses Kontrollplasma wurde in jedem Assay 6fach mitbestimmt, zum Anfang und Ende einer jeden Probenreihe.

Die Innerassayvarianz betrug 6 %.
Die Interassayvarianz betrug 10 %.

2.7.3. Standardseren

Das Cortisol lag in folgenden Konzentrationen als Standardlösung vor (4):
2,0 5,0 10,0 25,0 60,0 µg % Cortisol

Ferner wurde ein Leerwert mitbestimmt.

2.7.4. Tracherverdünnung

5 ml Tracer (3) wurden mit 55 ml PBS-Puffer (2) zu einer Tracerpufferlösung gemixt. Für jede Einzelbestimmung benötigte man 1 ml Tracerpufferlösung.

2.7.5. Antikörper

Es handelt sich um einen Kaninchen-Antikörper gegen Cortisol. Die Innenwände der Kunststoffröhrchen (5) waren bereits mit dem Rabbit-Antikörper beschichtet.

2.7.6. Technischer Ablauf

1. Verdünnung von 10 ml PBS-Puffer (2) mit 90 ml destilliertem Wasser (1)

2. Verdünnung von 5 ml Tracer (3) mit 55 ml des 1:9 verdünnten PBS-Puffers und 20minitiges Mischen mit dem Magnetrührer (7).

3. Einpipettieren des zentrifugierten Plasmas und der Standardseren in die an ihrer Innenseite mit Cortisolantikörper beschichteten Röhrchen nach folgendem Schema:

		Tracer-PBS-Puffer-Gemisch
Cortisolleerwert (B_0)		
Standardseren	2 ug % Cortisol	10 ul + jeweils 1 ml
	5 ug % Cortisol	
	10 ug % Cortisol	
	25 ug % Cortisol	
	60 ug % Cortisol	

4 x Kontrollplasma je 2 x Probe Nr. 1 je 2 x Probe Nr. 2 . . . etc.	}	10 µl + jeweils 1 ml
		1 ml (total counts)*

* 1 ml Tracer-PBS-Puffergemisch wurde zur Bestimmung der Tracer-Gesamtaktivität verwandt.

4. Mischen sämtlicher Reagenzröhrchen mit dem Rotomix (7) für 10 - 15 sec, Abdecken mit Parafilm^{R}, 45minütige Inkubation aller Röhrchen im Wasserbad (9) bei 37^{o} C (mit Ausnahme der Röhrchen für Totalcounts).

5. Dekantieren und abtropfen über mindestens 3 Minuten, mit Ausnahme der Röhrchen für Totalcounts.

6. Radioaktivitätsmessung aller Röhrchen im Counter (10).

7. Berechnung der Konzentrationen anhand der erstellten Standardkurven nach dem logit-log-Verfahren mittels angeschlossenem Computer (11)

Die rechnerische Auswertung des Assays wie Mittelwerte, Standardabweichungen, T-Test und Korrelationen erfolgte mit dem Tischcomputer der Firma Hewlett Packard (12) sowie dem Plotter Calculator der Firma Hewlett Packard (13).

2.7.7. Verwendete Reagenzien und Geräte

Substanzen für den Cortisol-Assay:
Gammacoat™ (125 J) Cort. RIA; Cat. Nos. CA-529, 549

(1) Ampuwa®, 1 000 ml, Firma Fresenius, Bad Homburg
(2) PBS-Pufferlösung
(3) Tracer: Cortisol 125 J
(4) Standardlösungen: Cortisolkonzentrationen bis 60 µg/%
(5) Antikörperbeschichtete Kunststoffreagenzröhrchen
(6) Lumix 6 S Dispenser, Firma Lumix International
(7) Rotomix, Cenco Instrumente, M.J.J.N.V.
(8) Eppendorf-Zentrifuge: Eppendorf Gerätebau, Nr. 3200
Netheler u. Heinz GmbH, Hamburg
(9) Wasserbad der Firma Koltermann
(10) Gammacounter: 1270 Rackgamma II, LKB Wallac
(11) Becher dazu: Teleprint KS R 430
(12) Tischcomputer 9810 A, Hewlett Packard, Böblingen Deutschland
(13) Plotter Calculator 9862 A, Hewlett Packard, Böblingen, Deutschland

3. ERGEBNISSE

3.1. Plasmacortisolbestimmungen während des normalen Schwangerschaftsverlaufes

In insgesamt 112 Plasmaproben, die bei intakter Gravidität zu verschiedenen Zeitpunkten abgenommen wurden, haben wir die Cortisolkonzentration bestimmt. Die Werte wurden nach aufsteigenden Schwangerschaftswochen geordnet (SSW), jeweils in 3 - 4 Wochenintervalle zusammengefaßt und daraus die Mittelwerte errechnet ($\bar{x} \pm$ SEM).

Im Verlauf der einzelnen SSW steigt die Plasmacortisolkonzentration von 24,0 ± 4,27 /ug % in der 27. SSW auf 36,5 ± 2,85 /ug% in der 37. SSW an. In der 28. SSW fand sich dagegen 38,6 ± 6,6 /ug% und in der 31. SSW 39,3 ± 4,16 /ug%. Nach dem t-Test ergab sich zwischen diesen Werten keine eindeutige Signifikanz. Analysiert man die Wochenintervalle von der 27. - 31. SSW, so war die mittlere Plasmakonzentration 32,6 ± 2,29 /ug%, in der 32. - 34. SSW 30,7 ± 1,82 /ug% und in dem Wochenintervall von der 35. - 37.Schwangerschaftswoche 34,4 ± 1,54 /ug% (Tab.1).

Tabelle 1: Mittlere Plasmacortisolkonzentrationen in /ug% im mütterlichen Venenblut bei intakter Gravidität.

SSW	$\bar{x}$	SD	SEM	n	10%	Medium	90%
27-31	32,6	12,55	2,3	30	19,3	30,6	55,7
32-34	30,7	8,75	1,83	23	19,8	29,6	399,0
35-37	34,4	11,75	1,54	59	22,9	31,7	44,3
				112			

3.2. Plasmacortisolbestimmungen unter Tokolyse bei vorzeitiger Wehentätigkeit

Die tokolytische Behandlung wurde standardisiert mit einer Dauerinfusion in einer üblichen Dosierung von 1 - 4 /ug/min (= 5 - 20 Tropfen/min) durchgeführt. Verwendet wurde Fenoterolydrobromid (Partusisten^{R}). Der Ca-Antagonist Verapamil (Isoptin^{R}) diente zur gleichzeitigen Kardioprotektion. Dabei lag die Dosierung von Verapamil zwischen 20 und 80 ug/min. Bei der oral durchgeführten Tokolyse wurde 20 - 30 mg Fenoterolhydrobromit zusammen mit 160 - 240 mg Verapamil verwendet.

3.2.1. Ergebnisse der Plasmacortisolbestimmungen unter Langzeittokolyse (7 und mehr Tage)

Dieses Kollektiv umfaßte insgesamt 69 Patientinnen, von denen 249 Plasmaproben untersucht werden konnten. Die gefundenen Plasmacortisolwerte wurden wiederum der entsprechenden SSW zugeordnet und ebenso wie bei dem Normalkollektiv in 3 - 4 Wochenintervalle eingeteilt.

Die Ergebnisse wurden im einzelnen in der Tabelle 2 zusammengefaßt. Vergleicht man diese Ergebnisse mit denjenigen des Normalkollektivs (Tab. 1), so ergeben sich keinerlei statistisch signifikante Unterschiede.

Tabelle 2: Mittlere Plasmacortisolkonzentrationen in µg% im mütterlichen Venenblut unter Langzeittokolyse (> 7 Tage).

SSW	$\bar{x}$	SD	SEM	n	10%	Medium	90%
27-31	34,2	10,91	1,59	47	19,5	31,9	50,3
32-34	32,8	11,59	1,41	68	17,1	33,9	47,2
35-37	32,8	7,97	0,69	134	23,7	31,9	42,4
				249			

3.2.2. Ergebnisse der Plasmacortisolbestimmungen unter Kurzzeittokolyse (1-7 Tage).

Auch in den 85 Plasmaproben, die von Patientinnen während der ersten 7 Tage der Tokolysetherapie gewonnen wurden, ergaben sich weitgehend identische Plasmacortisolkonzentrationen und sowohl gegenüber dem Normalkollektiv als auch gegenüber dem Kollektiv unter Langzeittokolyse keine signifikanten Veränderungen (Tab. 4). Die einzelnen Mittelwerte wurden in Tabelle 3 aufgeschlüsselt.

Tabelle 3: Mittlere Plasmacortisolkonzentrationen im mütterlichen Venenblut bei Kurzzeittokolyse (1-7 Tage) in µg%

SSW	$\bar{x}$	SD	SEM	n	10%	Medium	90%
27-31	32,0	8,86	1,88	22	21,6	30,0	43,9
32-34	34,0	11,85	2,20	29	18,8	33,3	47,9
35-37	33,6	10,24	1,76	34	22,3	30,6	46,4
				85			

Tabelle 4: Statistischer Vergleich (Student-t-Test der Plasmacortisolkonzentrationen zwischen den einzelnen Gruppen:
(A) intakte Schwangerschaft
(B) Langzeittokolysekollektiv
(C) Kurzzeittokolysekollektiv

SSW / Kollektiv	27 - 31	32 - 34	35 - 37
A/B	$p > 0,35$	$p > 0,2$	$p > 0,10$
A/C	$p > 0,49$	$p > 0,15$	$p > 0,4$
B/C	$p > 0,2$	$p > 0,4$	$p > 0,1$

3.3. Plasmacortisolbestimmungen bei vorzeitigem Blasensprung

3.3.1. Plasmacortisolkonzentrationen bei kurzzeitigem Blasensprung (< 36 h) ohne Tokolyse

Die Kriterien dieses Kollektives erfüllten nur insgesamt 11 Patientinnen, von denen 14 Proben untersucht werden konnten. Die mittleren Plasmacortisolkonzentrationen wurden in Tabelle 5 aufgeschlüsselt. Die Ergebisse die in den einzelnen Schwangerschaftsintervallen gewonnen wurden, liegen in einem vergleichsweise identischen Bereich und unterscheiden sich gegenüber den bisher untersuchten Kollektiven nicht.

Tabelle 5: Mittlere Plasmacortisolkonzentrationen in /ug% im mütterlichen Venenblut bei kurzzeitigem Blasensprung (< 36 h) ohne Tokolyse

SSW	$\bar{x}$	SD	SEM	n
27-31	39,95	7,14	5,05	2
32-34	41,9	19,0	13,50	2
35-37	31,48	15,79	4,94	10
				14

3.3.2. Plasmacortisolkonzentrationen bei kurzzeitigem Blasensprung (< 36 h) mit Kurzzeittokolyse

Insgesamt erfüllten diese Kriterien nur zwei Patientinnen, von denen 8 Proben untersucht werden konnten. Die Ergebnisse der Plasmacortisolbestimmungen lagen wiederum in einem vergleichsweise identischen Bereich (Tab. 6).

Tabelle 6: Mittlere Plasmacortisolkonzentrationen in /ug% im mütterlichen Venenblut bei kurzzeitigem Blasensprung mit Kurzzeittokolyse.

SSW	$\bar{x}$	SD	SEM	n
27-31	31,9	9,79	4,89	4
32-34	35,5	-	-	1
35-37	32,8	3,95	2,28	3
				8

3.4. Plasmacortisolbestimmungen bei verlängertem Blasensprung (> 36 h)

3.4.1. Plasmacortisolkonzentrationen bei verlängertem Blasensprung ohne Tokolyse

Diesen Kriterien genügten 9 Patientinnen, von denen insgesamt 15 Proben untersucht werden konnten. Die Ergebnisse, auf die einzelnen Schwangerschaftswochen bezogen, wurden in Tabelle 7 aufgeschlüsselt. Die Mittelwerte lagen zwischen 29,0 und 32,0 /ug% und damit wiederum in einem vergleichsweise identischen Bereich.

Tabelle 7: Mittlere Plsmacortisolkonzentrationen in /ug% im mütterlichen Venenblut bei verlängertem Blasensprung (> 36 h)

SSW	$\bar{x}$	SD	SEM	n
27-31	29,0	1,20	0,69	5
32-34	32,0	6,01	2,17	5
35-37	31,8	7,76	3,47	5
				15

3.4.2. Plasmacortisolkonzentrationen bei verlängertem Blasensprung mit Langzeittokolyse

Unter diesen Kriterien kam ein Kollektiv von 7 Patientinnen zusammen, von denen insgesamt 23 Proben untersucht werden konnten. Die wiederum auf die Schwangerschaftswochen bezogenen Mittelwerte können aus Tabelle 8 entnommen werden. Die mittleren Plasmacortisolkonzentrationen schwankten zwischen 25,7 und 36,0 /ug% und lagen somit wiederum in einem vergleichsweise identischen Bereich. Wegen der insgesamt geringen Fallzahlen wurden zwischen den einzelnen Kollektiven mit vorzeitigem und verlängertem Blasensprung mit und ohne Tokolyse keine statistischen Berechnungen angestellt.

Tabelle 8: Mittlere Plasmacortisolkonzentrationen in µg% im mütterlichen Venenblut bei vorzeitigem Blasensprung (> 36 h) mit Langzeittokolyse (> 7 Tage)

SSW	$\bar{x}$	SD	SEM	n
27-31	36,0	7,18	2,0	12
32-34	29,5	8,14	2,8	8
35-37	25,7	0,69	0,4	3
				23

4. Klinische Daten der untersuchten Kollektive

4.1. Langzeittokolyse

In diesem Kollektiv, das insgesamt 69 Patientinnen umfaßt, hatten 14 Patientinnen früher Operationen durchgemacht (Sectiones, Konisationen und Cerclagen).
45 Patientinnen waren Erstparae und 24 Multiparae.
Das mittlere Alter lag bei 28 Jahren (mit einer Streubreite zwischen 17 und 43 Jahren).
Um eine eventuell vorhandene Disposition zur Früh- oder Fehlgeburt in diesem Kollektiv festzustellen, wurden insbesondere die früheren Schwangerschaften der 24 Multiparae analysiert (Tab. 9).

Tabelle 9: Analyse der 69 Schwangerschaften bei 24 Patientinnen (Langzeittokolysekollektiv, Mehrfachangaben möglich).

Keine Komplikationen	Frühgeb. bestr.	Früh. geb.	Fehl- geb.	Tot- geb.	vorz. BS	Inter- ruptio	ge- storb.	bis 10 Wo pp
24	3	7	26	2	2	2	5	

Aus dieser Aufstellung geht deutlich hervor, daß eine erhebliche Disposition zu Aborten und Frühgeburten vorhanden war. So verliefen von insgesamt 69 Schwangerschaften lediglich 24 (= 34 %) komplikationslos. In allen andere nFällen verlief die Schwangerschaft mehr oder weniger gestört.

4.1.1. Aufnahmebefund

Der weitaus häufigste Aufnahmegrund in diesem Kollektiv war in 76 Fällen Frühgeburtsbestrebungen, gefolgt von einer EPH-Gestose in 10 Fällen und einer Cervixinsuffizienz in 9 Fällen (Tab. 10).

Tabelle 10: Analyse des Aufnahmegrundes (Langzeittokolysekollektiv, 69 Patientinnen mit 84 Aufnahmen)

Frühgeb. bestr.	Cervix- insuff.	genitale Blutung	Plac. praev.	Uterus- riß	HWJ	Status febr.
76	9	3	1	1	7	4

EPH Gestose	V.a. Retard.	unklarer Termin	Path. E_3/HPL	Path. CTG	vorz. BS
10	3	4	6	2	0

Bei allen 69 Patientinnen wurde der vaginale Untersuchungsbefund erhoben. Dann erfolgte die Einteilung nach dem Baumgarten Score, modifiziert durch die Univ.-Frauenklinik Tübingen (s. Mat. und Methode S. 8).
Bei der ersten stationären Aufnahme lagen die Punkte nach dem Score zwischen 1 und 5 (Tab. 11). Dabei fand sich bei 33 (48%) der von einer Frühgeburt bedrohten Patientinnen eine regelmäßige Wehentätigkeit. 20 Frauen (29 %) wiesen unregelmäßige Unteruskontraktionen auf.

Tabelle 11: Untersuchungsbefund bei der ersten stationären Aufnahme (Baumgarten Score)

kA	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2	5	16	25	18	2	1	-	-	-	-	-
3%	75%	23%	36%	26%	3%	1,5%					

4.1.2. Modus der Langzeittokolyse

Alle 69 Patientinnen erhielten eine Tokolyse mit einer Kombination von Partusisten^{R} und Isoptin^{R} intravenös oder peroral entsprechend ihrem Tokolyseindex. Außerdem wurde Bettruhe verordent. 46 Patientinnen (= 67%) erhielten zusätzlich Diazepam (Valium^{R}) in einer Dosierung zwischen 2-2-5 und 10-10-10 mg/die. Außerdem war bei 8 Patientinnen (12 %) vor der 27. Schwangerschaftswoche eine Cerclage nach Shirodkar durchgeführt worden. Die mittlere Tokolysedauer betrug 45 Tage (Minimum 9 Tage, Maximum 115 Tage). Die mittlere Dauer der intravenösen Therapie betrug 23 Tage (Minimum 9 Tage, Maximum 125 Tage) und die mittlere Dosierung der intravenösen Therapie war 10 Tropfen Partusisten
(Minimum 5 Tropfen/min, Maximum 25 Tropfen/min).

4.1.3. Geburtstermin und Art der Entbindung

Bei den mit einer Langzeittokolyse behandelten Frauen kam es erst bei 68 % nach der 37. Schwangerschaftswoche zur Geburt. Doch in fast 1/3 der Fälle ließ sich trotz der Langzeittokolyse eine Frühgeburt nicht vermeiden, so beträgt die Frühgeburtenrate insgesamt 32 % (Tab. 12).

Tabelle 12: Verteilung der Geburten auf die einzelnen SSW (Gestationsalter)

SSW	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Anz	0	1	0	0	1	0	1	2	4	3	10	34	13	0
%		1,58%			1.58%		1,5%	3%	6%	4%	14,5%	49%	19%	0

Betrachtet man die Art der Entbindungen, so wurden 16 % der Kinder per sectionem entbunden, 51 % kamen ohne Komplikationen zur Welt und bei 33 % der Kinder war eine Vakuum- oder Zangengeburt erforderlich (Tab. 13).

Tabelle 13: Art der Entbindung

Art	Spontan	Forceps	Vakuum	Sectio	BEI vag
Anzahl	35	7	16	11	0
%	51%	10%	23%	16%	-

Bei 15 Geburtsverläufen war der Blasensprung rechtzeitig (Muttermundserweiterung auf 10 cm). Bei insgesamt 28 Fällen kam es zu einem fühzeitigen Blasensprung. Bei 9 Gebärenden aus diesem Langzeittokolysekollektiv kam es noch unter der Tokolyse oder wenige Stunden nach Absetzen dieser Therapieform zu einem vorzeitigen Blasensprung, so daß noch vor Wehenbeginn Fruchtwasser abging. (Tab. 14).

Tabelle 14: Blasensprung

Art d. BS	rechtzeitig	vorzeitig	frühzeitig	arte-fiziell	total
Anzahl	15	9	28	17	69
%	22%	13%	40%	25%	100%

Bei diesen 9 Neugeborenen waren bis auf eine Ausnahme keine Anzeichen für eine respiratorische Insuffizienz festzustellen. Nur ein Kind, und zwar das mit dem kürzesten Gestationsalter (36. Schwangerschaftswoche, Fall 17, Tab. 19), entwickelte vorübergehend ein Atemnotsyndrom, das jedoch wahrscheinlich infektionsbedingt war.

4.1.4. Reife und Zustand der Neugeborenen

Tab.15: Erreichte Apgar-Punktzahl für das Gesamtkollektiv Gegenüberstellung von Apgar-Werten nach 1' und nach 10', sowie Reife und Gewicht

Apgar 1 min	n	reif	unreif	≤ 2500 g	> 2500 g
10	5	3	2	-	5
9	30	27	3	-	30
8	15	9	6	2	13
7	4	2	2	1	3
6	1	1	-	-	1
5	6	4	2	1	5
4	3	-	3	3	-
3	4	-	4	3	1
Apgar 10min	**n**	**reif**	**unreif**	**≤ 2500 g**	**> 2500 g**
10	56	44	12	54	2
9	5	2	3	3	2
8	3	1	2	-	3
7	3	-	3	1	2
6	1	-	1	-	1

Analysiert man die Reife und den Zustand der Neugeborenen, so fand man bei 50 von 68 Kindern (73 %) nach 1 Minute ein Apgarwert zwischen 8 und 10, davon waren allerdings 11 unreif (22 %). Leicht deprimiert mit einem Apgarwert zwischen 5 und 7 waren 11 Kinder (16%) und 7 (= 10%) hatten einen Apgarwert zwischen 3 und 4 (Tab. 15).

Nach 10 Minuten hatten 56 der 68 Neugeborenen (83 %) die volle Apgar-Punktzahl erreicht und 8 weitere lagen zu diesem Zeitpunkt zwischen 8 und 9 Punkten. Nur 4 Kinder machten auch nach 10 Minuten noch einen leicht deprimierten Eindruck und kamen auf eine Apgar-Punktzahl zwischen 5 und 7

Insgesamt 13 der 69 Neugeborenen mußten entweder intubiert (n=5) oder über eine Sauerstoffmaske beatmet werden (n=8). Im weiteren Verlauf mußten insgesamt 6 Neugeborene länger als 24 Stunden maschinell beatmet werden, 3 davon über mehrere Monate. Insgesamt 2 der 8 Neugeborenen, die über eine Sauerstoffmaske beatmet wurden, erhielten eine Langzeitsauerstoffverabreichung über mehr als 24 Stunden.

Der überwiegende Teil der Neugeborenen hatte eine Geburtsgewicht zwischen der 29. und 25. Perzentile (Tab. 16). In der klinischen Beurteilung wurden 61 dieser Kinder als eutroph (88%), 7 als hypotroph (10 %) und 1 Kind als hypertroph beurteilt.

Diskrepanzen zwischen dem körperlichen Reifegrad der Neugeborenen und dem errechneten Gestationsalter bestanden in 7 der 69 Fälle (10 %) (Tab. 17).

Tabelle 16: Angabe des Geburtgewichtes in Perzentilen nach LUBCHENKO

Perzentilen	90%	90-75%	75-50%	50-25%	25-10%	10%
Anzahl	7	12	21	18	8	3
%	10%	17,5%	30,5%	26%	12%	4%

Tabelle 17: Reifegrad der Neugeborenen (n=69)

Reife	reif	unreif	übertragen
Anzahl	46	22	1
%	66%	32%	1%

Insgesamt 18 (26 %) der 69 neugeborenen Kinder wurden un-

mittelbar nach der Geburt unter folgenden Diagnosen in die Kinderklinik verlegt (Tab. 18).

Tabelle 18: Verlegungsdiagnosen

Diagnose:	Unreife	RDS	Aspiration	Asphyxie Beatmg.	Infektion AIS	Mißb. Cordis	Vit.	Ikterus
Anzahl	11	6	1	4	6	6	2	2

Bei der Aufschlüsselung der Verlegungsdiagnosen wurden Mehrfachdiagnosen berücksichtigt. In den meisten Fällen traten dabei Unreife und RDS gemeinsam auf, gelegentlich auch Mißbildungen und RDS.

4.2. Akutes Atemnot-Syndrom (RDS)

Insgesamt 9 der 69 Kinder (13 %) entwickelten im weiteren Verlauf ein akutes Atemnot-Syndrom. Bei insgesamt 4 Fällen spielte möglicherweise eine Amnioninfektion eine Rolle.

Zur besseren Übersicht wurden die Fälle mit einem akuten Atemnot-Syndrom nach steigendem Schweregrad sowie nach den Anzeichen für ein Amnioninfektionssyndrom in der Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Akutes Atemnotsyndrom (RDS) und Amnioninfektionssyndrom (AIS) (T = Tage)

Fall	Entbind.	RDS	AIS	Partus (SSW)	Dauer d. Tokolyse (T)	Dauer d. Behandlg. (T)	Dauer d. Beatmung (T)	Exitus
24		.	-	37	39	kA	kA	-
70	Sec	.	-	38	10	10	kA	-
42	Sec	..	-	35	100	44	1	-
18	Sec	..	-	37	34	23	kA	-
38	Sec	...	-	32	9	56	10	-
25	sp	...	-	28	25	66	22	-
29	sp	...	-	31	75	270	270	+
8	Sec	...	-	36	155	242	242	+
7	Vak.	...	-	34	24	3	3	+
17	Sec	.	+	36	23	kA	kA	-
14	sp	-	+	35	60	12	-	-
28	sp	-	+	38	17	54	kA	-
59	sp	-	+	38	20	15	-	-

Aus der Tabelle 19 geht hervor, daß mit einer Ausnahme alle Kinder mit einem akuten Atemsyndrom vor der 38. Schwangerschaftswoche zur Welt kamen und 3 Kinder zwischen der 31. und 36. Schwangerschaftswoche an einem Atemnotsyndrom verstarben.

Bei einem Neugeborenen (Nr. 17, s. Anhang Tab. 29) trat zusammen mit einem Amnioninfektionssyndrom ein flüchtiges Atemnotsyndrom auf, das aber mit großer Wahrscheinlichkeit infektionsbedingt war und deshalb nicht zu den restlichen 9 Fällen von akutem Atemnotsyndrom gerechnet wurde.

In diesem Langzeittokolysekollektiv kam es intrauterin zu keinen Todesfällen, in der Perinatalzeit verstarb 1 Kind. Weitere 2 Kinder verstarben unter einer Langzeitbeatmung nach einigen Monaten. Die Gesamtmortalität in diesem Kollektiv lag somit bei 4%.

Die drei verstorbenen Kinder hatten allesamt ein akutes Atemnotsyndrom. Inwieweit ein hyalines Membransyndrom an der Todesursache beteiligt war, läßt sich nicht eindeutig klären, da keines der drei Kinder seziert wurde. Gleichzeitig hatten 2 der verstorbenen Kinder zusätzliche Mißbildungen, weshalb sie mehrfach operiert wurden. Bei 2 der langzeitbeatmeten Kinder wurde als chronische Folge des Atemnotsyndromes eine Bronchodysplasie beobachtet.

4.3. Kurzzeittokolyse

Aufgrund der Auswahlkriterien (s. Material und Methode) blieben für dieses Kollektiv ausschließlich 3 Fälle übrig, so daß verständlicherweise die klinischen Daten dieses Kollektives nicht berücksichtigt werden konnten.

4.4. Kurzzeitblasensprungkollektiv

Dieses Kollektiv umfaßt 17 Fälle, bei denen der Blasensprung mit einer Latenzzeit von weniger als 36 Stunden auftrat. In diesem Kollektiv sind auch 2 Patienten enthalten, bei denen eine Kurzzeittokolyse viele Tage vor dem Blasensprung durchgeführt wurde (Fall 103 und 105, Tab. 30 und 31).

4.4.1. Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Kind

In der Tabelle 43a und b sind die anamnestischen Daten von Schwangerschaftsverlauf und Geburt sowie die klinischen Daten des Neugeborenen im einzelnen aufgeführt.

So fanden alle Geburten zwischen der 31. und 37. SSW statt. Das akute Atemnotsyndrom trat vorwiegend in der 31. - 35. SSW auf.

Tabelle 20: Apgar-Werte und Reife des Neugeborenen. Eine Gegenüberstellung von Apgar-Werten nach 1' und nach 10' sowie Reife und Gewicht (n=13)

Apgar 1 min	Fallzahl	reif	unreif	2500 g	2500 g
10	2	2	-	1	1
9	5	2	3	1	4
8	2	1	1	1	1
7	-	-	-	-	-
6	2	2	-	-	2
5	-	-	-	-	-
4	1	-	1	1	-
3	-	-	-	-	-
2	1	-	1	1	-

Apgar 10min	Fallzahl	reif	unreif	2500 g	2500 g
10	9	5	5	3	6
9	2	2	-	-	2
8	2	-	2	2	-
7	-	-	-	-	-

Von den 13 Neugeborenen dieses Kollektives waren zwei stark deprimiert mit einem Apgar-Wert zwischen 2 und 4. Zwei weitere waren leicht deprimiert und hatten einen Apgar-Wert zwischen 5 und 7. Nach 10 Minuten erreichten 9 dieser 13 Kinder einen Apgar-Wert von 10, wobei 4 unreif waren und ein Geburtsgewicht von weniger als 2500 g hatten. Insgesamt waren nach 10 Minuten alle Kinder lebensfrisch.

Bezogen auf die jeweilige Schwangerschaftswoche lagen alle

Neugeborenen mit einer Ausnahme in dem normalen Gewichtsbereich (Tab. 21).

Tabelle 21: Angabe des Geburtsgewichtes in Perzentilen nach Lubchenko

Perzentilen	90%	90-75	75-50%	50-25%	25-10%	10%
Anzahl	1	1	6	3	2	-

4.4.2. Akutes Atemnotsyndrom und Amnioninfektionssyndrom

Zur besseren Übersicht werden wiederum die Fälle mit akutem Atemnotsyndrom nach steigendem Schweregrad dargestellt. Anzeichen für ein Amnioninfektionssyndrom fanden sich in diesem Kollektiv nur in einem Fall (Tab. 22, Fall 82).

Tabelle 22: Akutes Atemnotsyndrom (RDS) und Amnioninfektionssyndrom (AIS), T=Tage

Fall	Entbind.	RDS	AIS	Latenzzeit (T)	Partus SSW	Dauer d. Beatmung	Dauer d. Behandlg.	Exitus
77		.	-	< 24	35	kA	11	-
103	Sec	.	-	< 24	39	(40% O_2)	22	-
81		..	-	< 24	25	6 T O_2	26	-
102		..	-	< 14	35	6 T	22	-
105	Sec	..	-	< 25	33	30	140	-
73		...	-	< 24	31	33	23	+
82	Sec		+	20	37	kA	22	-

Insgesamt erfolgte die Diagnose und Einteilung der Fälle mit akutem Atemnotsyndrom in analoger Weise zum Langzeit-

geborenen dieses Kollektives 6 ein akutes Atemnotsyndrom und zwar sämtlich ohne die Zeichen für ein zusätzliches Amnioninfektionssyndrom. Nur eines der Kinder, das 20 Stunden nach dem Blasensprung in der 37. SSW geboren wurde, hatte ein Aminoninfektionssyndrom (Nr. 82). Wahrscheinlich spielte dabei jedoch die Infektion mit ß-hämolysierenden Streptokokken eine entscheidende Rolle. Dieser Fall wurde deshalb nicht als reines Atemnotsyndrom gewertet.

Das akute Atemnotsyndrom nahm bei den einzelnen Kindern einen unterschiedlichen Verlauf. Meistens kam zu der pulmonalen Insuffizienz noch eine andere bedrohliche Erkrankung hinzu, wie z.B. ein Herzfehler, multiple Mißbildungen, Hyperbilirubinämie, Hydrocephalus oder eine intraventrikuläre Hirnblutung. In insgesamt 4 Fällen war die Atemnotsymptomatik mit einer röntgenologisch festgestellten Fluid lung verbunden, in einem Fall wurde eine Aspirationspneumonie vermutet. Drei Kinder haben überlebt.
Das verstorbene Kind hatte eine ausgedehnte Atelektase des Oberlappens sowie diffuse, feingranuläre Trübungen der Lunge.
Das verstorbene Kind hatte verschiedene Mißbildungen, u.a. eine Duodenalstenose und wurde deshalb wiederholt operiert.
Eine endgültige Zuordnung der Todesursache war nicht möglich, weil ebenfalls keine Sektion durchgeführt wurde.

4.5. Langzeitblasensprungkollektiv

In diesem Kollektiv wurden Patientinnen zusammengefaßt, bei denen sich eine Latenzzeit zwischen dem vorzeitigen Blasensprung und der Geburt von mindestens 36 Stunden und mehr ergab (n=9). Keine dieser Patientinnen wurde tokolytisch behandelt.

4.5.1. Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Kind

Die entsprechenden Daten dieser 9 Patientinnen sind in den Tabellen 44a und b dargestellt. Im einzelnen betrug die Latenzzeit zwischen dem vorzeitigen Blasensprung und der Geburt zwischen 2 und 22 Tagen. Sieben der Kinder wurden zwischen der 27. und 37. SSW und 2 in der 38. bzw. 41. SSW geboren. Reif waren 4 Kinder, 6 Kinder mußten unter den Diagnosen Unreife, Atemnotsyndrom und Infektion in die Kinderklinik verlegt werden.

Ein akutes Atemnotsyndrom hatten 3 dieser Neugeborenen, die unmittelbar postpartum reanimiert und anschließend beatmet werden mußten.

Tabelle 23: Apgar-Werte und Reife des Neugeborenen. Eine Gegenüberstellung von Apgar-Werten nach 1 min und nach 10 min sowie Reife und Gewicht (n=9)

Apgar 1 min	Fallzahl	reif	unreif	≤2500 g	>2500 g
10	2	1	1	1	1
9	2	2	-	-	2
8	2	1	1	1	1
7	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-
4	1	-	1	1	-
3	1	-	1	1	-
2	1	-	1	1	-
Apgar 10min	**Fallzahl**	**reif**	**unreif**	**≤2500 g**	**>2500 g**
10	6	3	3	3	3
9	2	1	1	1	1
8	1	-	1	1	-

Aus der Tabelle 23 sind wiederum die entsprechenden Apgar-Werte dieses Kollektives zu entnehmen. Stark deprimiert waren 3 Kinder mit einem Apgar zwischen 2 und 4, der Rest kam bereits nach einer Minute auf einen Apgar-Wert zwischen 8 und 10, unter den sich 2 unreife Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2 500 g befanden.

Nach 10 Minuten erreichten 6 der 9 Kinder, von denen die Hälfte nicht reif war, die volle Apgar-Punktzahl. Die restlichen Kinder waren mit Apgar-Werten zwischen 8 und 9 als lebensfrisch zu bezeichnen.

4.5.2. Akutes Atemnotsyndrom und Amnioninfektionssyndrom

Es erfolgt wiederum eine Darstellung der Fälle mit Atemnotsyndrom nach steigendm Schweregrad sowie nach den Hinweisen auf ein Amnioninfektionssyndrom (Tab. 24). Insgesamt wurden 4 dieser 9 Kinder mit der Diagnose akutes Atemnotsyndrom in die Kinderklinik überwiesen. Drei davon hatten zusätzlich Hinweise auf eine Infektion, die jedoch das Krankheitsbild nicht beherrschte. So stand in allen Fällen das akute Atemnotsyndrom mit Pneumonie und/oder Atlektase im Vordergrund des Geschehens. Bei 2 Kindern stand offensichtlich das Amnioninfektionssyndrom im Vordergrund, das nicht mit einem akuten Atemnotsyndrom gekoppelt war.

Tabelle 24: Akutes Atemnotsyndrom (RDS) und Amnioninfektionssyndrom (AIS), T = Tage

Fall	Ent-bind.	RDS	AIS	BS Latenz (T)	Partus (SSW)	Dauer d. Beatmung (T)	Dauer d. Behandlg. (T)	Exitus
88	For	.	(+)	3	36	-	25	-
89	Sec	..	-	4	30	3	60	-
90	sp	...	(+)	20	29	14	44	-
83	sp	...	(+)	5	27	75	130	-
86	sp	-	+	2	33	-	kA	-
91	For	-	+	3	37	-	10	-

Wie bereits erwähnt, äußerte sich auch in dieser Gruppe das akute Atemnotsyndrom in ganz unterschiedlicher Weise, so stand z.B. bei Fall 83 eine dystelektatisch belüftete Lunge im Vordergrund des Krankheitsbildes, während im Fall 90 eine diskret entwickelte Fluid lung bestand, aus der sich später allerdings eine Pneumonie entwickelte. Obwohl ein ausgedehnter Aspirationsbefund im Mittel- und Unterlappen vorlag, bestand im Fall 88 das akute Atemnotsyndrom nur wenige Stunden, alle 3 langzeitbeatmeten Kinder entwickelten im weiteren Verlauf eine bronchopulmonale Dysplasie, die in einem Fall so ausgeprägt war, daß es zu einer Totalatelektase der linken Lunge kam. Bei einem weiteren Kind kam es dagegen zu Netzhautveränderungen.

Alle 9 Kinder dieses Kollektives überlebten die Neugeborenenperiode.

4.6. Langzeitblasensprungkollektiv mit Langzeittokolyse

Dieses Kollektiv umfaßte 8 Patientinnen, bei denen einerseits eine Latenzzeit zwischen dem vorzeitigen Blasensprung und der Geburt von mehr als 36 Stunden bestand und andererseits eine Langzeittokolysetherapie über mehr als 7 Tage durchgeführt wurde.

4.6.1. Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Kind

Die einzelnen Untersuchungsbefunde dieses Kollektives kann man aus der Tabelle 45a und b entnehmen. Der Zeitraum der Geburtstermine liegt gleichmäßig verteilt zwischen der 29. und 38. SSW. Die Latenzzeiten zwischen dem Blasensprung und der Geburt bewegen sich zwischen 4 und 54 Tagen, während die Dauer der Tokolysetherapie 9 bis 82 Tage betrug.

Es fällt zunächst auf, daß in diesem Kollektiv 4 der 8 Kinder durch Kaiserschnitt zur Welt kamen; 3 dieser Kaiserschnittkinder entwickelten ein akutes Atemnotsyndrom und mußten beatmet werden. Bei insgesamt 7 Kindern war eine Verlegung in die Kinderklinik einerseits wegen Unreife, andererseits wegen eines akuten Atemnotsyndroms bzw. Hinweises auf ein Amnioninfektionssyndrom erforderlich.

Tabelle25: Apgar-Werte und Reife des Neugeborenen. Eine Gegenüberstellung von Apgar-Werten nach 1 min und nach 10 min, sowie Reife und Gewicht (n = 8)

Apgar 1 min.	Fallzahl	reif	unreif	≤ 2500g	> 2500g
10	-	-	-	-	-
9	1	1	-	-	1
8	1	-	1	1	-
7	2	-	2	2	-
6	-	-	-	-	-
5	1	1	-	-	1
4	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-
2	1	-	1	1	-
1	1	-	1	1	-
0	1	-	1	1	-

Apgar 10 min	Fallzahl	reif	unreif	≤ 2500g	> 2500g
10	2	1	1	1	1
9	5	1	4	4	1
8	1	-	1	1	-
7	-	-	-	-	-

Insgesamt 3 Kinder bekamen einen Apgar-Wert nach 1 Minute von 0-2, weitere 3 Kinder lagen zwischen 5 und 7 und nur 2 Kinder erreichten Apgar-Werte von mehr als 7, jeweils nach 1 Minute.

Bei der Apgar-Wert-Zuteilung nach 10 Minuten hatten alle 8 Kinder Werte zwischen 8 - 10 Punkte erreicht (Tab. 25).

4.6.2. Akutes Atemnotsyndrom und Amnioninfektionssyndrom

Es erfolgte wiederum eine Darstellung der einzelnen Untersuchungsbefunde mit akutem Atemnotsyndrom nach steigendem Schweregrad sowie den Anzeichen eines Amioninfektions-

syndroms (Tab. 26).

Tabelle 26: Akutes Atemnotsyndrom (RDS und Amnioninfektionssyndrom (AIS), T = Tage

Fall	Entbind.	RDS	AIS	BS Latenz (T)	Tokolyse (T)	Partus (SSW)	Dauer d.Beatmg. (T)	Dauer d.Behandlg.	Exitus
90	Sec	.	+	17	15	31	-	40	-
96	sp	..	-	9	9	32	38	37	-
95	Sec	...	-	9	40	29	54	225	+
94	Sec	...	-	20	19	35	5	30	-
101	sp	-	+	54	82	34	-	27	-
106	sp	-	+++	4	75	37	6	40	-

Bei insgesamt 4 Kindern entwickelte sich ein akutes Atemnotsyndrom, wobei in einem Fall ein leichtes Atemnotsyndrom mit einem Amnioninfektionssyndrom gekoppelt war. Insgesamt 3 dieser 4 Kinder hatten ein so schweres akutes Atemnotsyndrom, daß eine Langzeitbeatmung erforderlich wurde. Im Gegensatz dazu fand sich bei 2 Kindern ein Amnioninfektionssyndrom. Eines dieser beiden Kinder hatte einen septischen Schock und mußte deswegen langzeitbeatmet werden.

In dieser Gruppe konnte bei allen Kindern mit akutem Atemnotsyndrom gleichzeitig der Befund einer unterschiedlich ausgeprägten Aspirationspneumonie erhoben werden. Röntgenologisch fand sich eine feingranuläre Trübung der Lunge sowie ein Aerobronchogramm (Fall 94). Im Fall 95 entwickelte sich nach langdauernder Beatmung (54 Tage) eine bronchopulmonale Dysplasie. Eine minderbelüftete Lunge stand dagegen im Fall 96 im Vordergrund des Krankheitsbildes. Nur im Fall 90 konnte bereits wenige Stunden nach der Geburt kein akutes Atemnotsyndrom mehr nachgewiesen werden.

Trotz der oft bemerkenswert großen Latenzzeit zwischen Blasensprung und Geburt und den teilweise erheblichen Frühgeburtsbestrebungen in diesem Kollektiv (was man an der Dauer der tokolytischen Therapie erkennen kann), verstarb in diesem Kollektiv nur 1 Kind. Allerdings konnte in diesem Fall das akute Atemnotsyndrom eindeutig als Todesursache verifiziert werden, denn bei der Sektion fand man eindeutige Zeichen eines hyalinen Membransyndromes mit Betamungsdysplasie. Über die dadurch bedingte pulmonale Insuffizienz entstand ein chronisches Cor pulmonale, das nach mehr als 7 Monate zum Tod in einem akuten Rechtsherzversagen führte.

Tabelle 27: Zusammenfassende Übersicht über die einzelnen Kollektive

Kollektiv	Langzeit-tokolyse	Kurzzeit BS (≤ 36 h)	Langzeit BS (> 36 h)	Langzeit BS + Langzeittokol.
Fallzahl	69	13	9	8
Verlegung Kikli	18 (26%)	8 (61%)	6 (67%)	7 (87%)
RDS	9 (13%)	6 (46%)	4 (44%)	4 (50%)
Amnion-infekt.	4 (5%)	1 (7%)	2 (22%)	3 (37%)
Mischform	1	1	3	1
Gesamt-Mortalität	3 (4%)	1 (7%)	---	1 (12%)
RDS Mortalität	3 (33%)	1 (16%)	---	1 (25%)
Frühgeb. rate (≤ 37.SSW)	22 (32%)	13 (100%)	7 (77%)	7 (87%)
reif	46 (46%)	7 (54%)	4 (45%)	2 (25%)
unreif	22 (32%)	6 (46%)	5 (55%)	6 (75%)
≤ 2500 g	10 (14%)	5 (38%)	5 (55%)	6 (75%)
Apgar 1': 0-4	7 (10%)	2 (15%)	3 (33%)	3 (37,5%)
5-7	11 (16%)	2 (15%)	----	3 (37,5%)
10': 8-10	64 (92%)	13 (100%)	9 (100%)	8 (100%)
10	56 (83%)	9 (69%)	6 (66%)	2 (25%)
Sectio	11 (16%)	4 (31%)	2 (22%)	4 (50%)
Vakuum/For	23 (33%)	1 (7%)	2 (22%)	1 (12,5%)
spontan	35 (51%)	8 (62%)	5 (56%)	3 (37,5%)

Tabelle 28: Inzidenz eines RDS in Abhängigkeit von der Latenzzeit des BS und der Dauer der Tokolyse

Kollektiv Anzahl Latenzzeit BS-Partus	Kurzzt.BS (n = 13) ≤ 36h (24 h)		Langzeit.BS (n = 9) > 36h (> 24h)		Langzt.BS+Tokol. (n = 8) > 36h) > 7 T Tokolyse		Tokol.,Langzt. (n = 69) > 7 T Tokol.	
Gesamtrate RDS	6	46%	4	44%	4	50%	9	13%
leichtes RDS (˚)	2	15%	1	11%	1	12,5%	2	3%
mittelschweres RDS (..)	3	23%	1	11%	2	25%	2	3%
schweres RDS (...)	1	8%	2	22%	1	12,5%	5	7%
Exitus	1		-		1		3	

5. DISKUSSION

Bekanntermaßen ist die tokolytische Therapie bei der Behandlung des Spätabortus und der drohenden Frühgeburt aus der modernen Geburtshilfe nicht mehr wegzudenken. Ziel der tokolytischen Therapie ist dabei die Frühgeburtsrate zu reduzieren und darüber die perinatale Mortalität zu senken. Benützt werden für diese Therapieform hochwirksame Substanzen, deren Nutzen und Nebenwirkungen im einzelnen gegeneinander abgewogen werden müssen.

Angesichts der vielfältigen Wirkungen der tokolytischen Therapie auf Stoffwechsel und Kreislauf kann man davon ausgehen, daß sich auch bei dem Feten direkte Effekte dieser Substanz bemerkbar machen, zumal sowohl Fenoterol (Partusisten^{R}) als auch Verapamil (Isoptin^{R}) plazentagängig sind und in dem Feten nachgewiesen werden können (WEIDINGER U. WIEST, 1975, 1976). Es ist deshalb verständlich, daß Überlegungen angestellt wurden, ob möglicherweisse die fetale Lungenreifung durch diese tokolytische Therapie beeinträchtigt werden kann. Denkbar wäre es weiterhin, daß bei diesen Überlegungen unterschiedliche Plasmacortisolkonzentrationen im mütterlichen und fetalen Venenblut eine Rolle spielen könnten. Zur Beantwortung dieser Fragestellungen wurde deshalb Plasmacortisolkonzentrationsuntersuchungen im mütterlichen Venenblut vorgenommen und deren Ergebnisse einerseits in Beziehung zu der Langzeittokolysetherapie gesetzt und andererseits nach einer Abhängigkeit des akuten Atemnotsyndromes bei den Neugeborenen gesucht.

Den Zusammenhang zwischen den Glukokortikoiden und der Lungenreife vermutete erstmals LIGGINS (1969), der entsprechende Hinweise in einer tierexperimentellen Arbeit fand. Offenbar können auch exogen zugeführte Steroide über eine pränatale Surfactantstimulation in die Lungenreife eingreifen (LIGGINS und HOWIE, 1972). So wurde festgestellt, daß nach

einer oralen Betamethasonmedikation in der Schwangerschaft frühgeborene Kinder vor der 37. SSW eine vergleischweise signifikant niedrigere Häufigkeit an akuten Atemnotsyndromen aufweisen. Diese gut untersuchten und dokumentierten Untersuchungsergebnisse fanden bereits Eingang in die Routinetherapie, so erhalten normalerweise Patientinnen mit Frühgeburtsbestrebungen ein Glukokortikoid (Celestan), um im Falle einer Frühgeburt das Kind vor dem Auftreten eines akuten Atemnotsyndromes zu schützen. In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb alle Patientinnen ausgeschlossen, die in der Anamnese bzw. während der Tokolysetherapie zusätzlich Celestan erhalten haben.

In diesem Rahmen vermutete LIGGINS, daß die Glukokortikoide eine frühzeitige Freisetzung von Surfactant (= oberflächenaktive Phospholipide) in den fetalen Lungenalveolen bewirken. Wahrscheinlich liegt diesem Mechanismus eine Enzyminduktion zugrunde, die im Mittelpunkt der Biosynthese dieses Faktors steht. Zahlreiche andere Autoren haben diese Befunde voll bestätigt (SCHWENZEL und JUNG, 1975, CASPI et al., 1976 und 1981, SIEBERT und MEITINGER, 1977, DIEDRICh et al., 1978, HABERSTADT, 1978, ANDERSON et al., 1978).

BALLARD und BALLARD (1972) sowie GIANNOPOULOS (1974) haben angenommen, daß die Steroide und zwar sowohl die endogenen als auch die exogen zur Atemnotsyndromprophylaxe zugeführten an spezifischen Glukokortikoidrezeptoren in der fetalen Lunge wirken. Weiterhin haben sie angenommen, daß sowohl die Anzahl als auch die Empfindlichkeit dieser Rezeptoren nicht nur für die Wirksamkeit einer Glukokortikoidtherapie von Bedeutung sind, sondern auch für die entsprechende Lungenreife des Kindes. Dafür spricht auch der Befund, daß die entsprechende Rezeptorenkapazität von der 9. - 17. SSW um mehr als das Dreifache zunehmen kann (GIANNOPOULOS, 1974). Demgegenüber fällt eine weitere Zunahme der Rezeptorenzahl in eine Zeit, in der nicht nur die endogene Cortisolproduktion von Mutter und Kind erheblich zunimmt,

sondern in der auch die Freisetzung von Surfactant durch Glukokortikoide erheblich beschleunigt wird (MUKHERJE et al., 1972, MURPHY, 1973 und 1978).

Die Zusammensetzung des Surfactant im einzelnen und seine Beziehung zu Gestationsalter und Lungenreife betonten GLUCK et al. (1972), als sie die entsprechenden Konzentrationen zweier nicht veresterbarer Phospholipidfraktionen (Lezithin und Sphingomyelin) im Fruchtwasser analysierten. Sie konnten dabei feststellen, daß diese beiden Phospholipide bis in die 35. SSW hinein eine identische Konzentration aufwiesen. Erst danach erfolgte ein Anstieg der Lezithinkonzentration gegenüber der Sphingomyelinmenge um mehr als das Vierfache. Dieses Verhältnis als L/S-Ratio bezeichnet, wurde von GLUCK als mögliches Maß für eine Bestimmung der Lungenreife angegeben, wobei bei einer Ratio 2 in der Regel kein akutes Atemnotsyndrom mehr zu erwarten ist.

Mögliche Zusammenhänge zwischen der Plasmacortisolkonzentration und der Tokolysetherapie

Verschiedene Autoren fanden ein gänzlich unterschiedliches und konträres Verhalten der Plasmacortisolkonzentration im mütterlichen Venenblut unter einer entsprechenden Tokolysetherapie. Einerseits fand JASCHONEK (Dissertation, 1979) einen deutlich erhöhten mütterlichen Plasmacortisolspiegel unter einer Tokolysetherapie mit einer Dauer bis zu 10 Tagen. Andererseits fand jedoch BREISCH (Dissertation, 1980), daß die Plasmacortisolspiegel unter einer Dauertokolysetherapie in der 20-28. SSW und in der 33.-36. SSW signifikant niedriger lagen. Bemerkenswerterweise konnte sie jedoch keine entsprechenden Signifikanzen für den Zeitraum zwischen der 29. und 32. SSW und nach der 37. SSW nachweisen.

Diskussion der eigenen Ergebnisse

Wir haben die von uns bestimmten Werte der Plasmacortisolkonzentrationen nach Schwangerschaftswochen entsprechend zusammengefaßt. So fanden wir in der 27. - 31. SSW eine mittlere Plasmacortisolkonzentration von 34,2 ± 1,59 /ug%. In der 32. - 34. SSW fanden wir eine Plasmacortisolkonzentration von 32,8 ± 1,40 /ug% und in der 35. - 37. SSW ebenfalls 32,8 ± 0,68 /ug%. Diese Werte beziehen sich auf die mittleren Plasmacortisolkonzentrationen im mütterlichen Venenblut unter einer Langzeittokolysetherapie, die mehr als 7 Tage durchgeführt wurde (Tab. 2).

Analysiert man diese Werte nach dem t-Test, so ergeben sich keine entsprechenden Signifikanzen (Tab. 4). Untersucht man nun neben dem Langzeittokolysekollektiv die Kurzzeittokolysegruppe nach denselben Kriterien, so beträgt die mittlere mütterliche Plasmacortisolkonzentration in der 27. - 31. SSW 32,0 ± 1,88 /ug%. In der 32. - 34. SSW fanden wir 34,0 ± 2,20 /ug% und in der 35. - 37. SSW lag die Plasmacortisolkonzentration bei 33,6 ± 1,75 /ug%. Vergleicht man nun diese Werte, gewonnen nach einer Kurzzeittokolyse von weniger als 7 Tagen mit einem Vergleichskollektiv, in dem keine Tokolysetherapie durchgeführt wurde, so findet man weitgehend identische mütterliche Plasmacortisolkonzentrationen, nämlich in der 27.-31. SSW 32,6 ± 2,29 /ug% in der 32. - 34. SSW 30,7 ± 1,82 /ug% und in der 35. - 37. SSW betrug diese Konzentration 34,4 ± 1,54 /ug% (Tab. 1 und 3).

Faßt man die bisher vorliegenden Ergebnisse zusammen, die an einer großen Fallzahl (n=249) gewonnen wurden, so konnte weder unter einer Langzeittokolysetherapie noch unter einer Kurzzeittokolysetherapie ein Anstieg der mittleren mütterlichen Plasmacortisolkonzentration nachgewiesen werden.

Man kann also offenbar davon ausgehen, daß diese Therapieform keinen Einfluß auf die mütterliche Plasmacortisolproduktion hat und es aus diesen Gründen unwahrscheinlich ist, daß eine Tokolysetherapie über die Glukokortikoide und den Surfactant zu einem akuten Atemnotsyndrom beim Kinde führt. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen bereits KORDS et al. (1977) und SCHMIDT et al (1978), die ebenfalls unter einer Tokolysetherapie keine Veränderungen der Plasmacortisolkonzentration fanden.

Auch zwischen den drei verschiedenen Blasensprungkollektiven ließ sich keine statistisch signifikante Veränderung der Plasmacortisolkonzentration berechnen (Tab. 5, 6, 7, 8). So blieb die Plasmacortisolkonzentration im mütterlichen Venenblut auch unter einer kurz- oder längerdauernden Tokolysetherapie, die nach dem Fruchtwasserabgang durchgeführt wurde, im wesentlichen unbeeinflußt.

Betrachtet man nun das Auftreten des akuten Atemnotsyndromes unter klinischen Gesichtspunkten, so beträgt dessen Inzidenz nach Langzeittokolyse 13 %, nach vorzeitigem Blasensprung 44-50 % und nach Langzeitblasensprung mit Langzeittokolyse 50 % (Tab. 19, 22, 24, 26, 27, 28, 29). Der Prozentsatz der jeweiligen Gesamtmortalität schwankt zwischen 4% in dem Langzeittokolysekollektiv und 12 % in dem Kollektiv mit Langzeitblasensprung und gleichzeitiger Langzeittokolysetherapie (Tab. 27). Es fiel jedoch auf, daß der Schweregrad der aufgetretenen Atemnotsyndrome nach reiner Langzeittokolysetherapie vergleichsweise deutlich ausgeprägter war. An dieser Gesamtmortalität ist wiederum die Mortalität durch ein akutes Atemnotsyndrom partiell beteiligt. So verstarben im Langzeittokolysekollektiv 3 der 9 an einem Atemnotsyndrom erkrankten Kinder (Tab. 19). In dem Langzeittokolysekollektiv verstarb insgesamt nur ein Kind und das an einem akuten Atemnotsyndrom.

Faßt man diese Ergebnisse zusammen, so befinden sich in

dem Tokolysekollektiv 9 Fälle (13 %, Tab. 19), in denen sich bei den Kindern post partum ein akutes Atemnotsyndrom entwickelte. Offenbar ist das jedoch gegenüber dem Kollektiv mit vorzeitigem Blasenssprung eher günstig zu bewerten, denn in diesem Kollektiv fanden wir ein akutes Atemnotsyndrom in 44 - 50 % der Fälle. Dieser Befund würde allerdings der Ansicht einiger Autoren widersprechen, die den Standpunkt vertreten, daß ein vorzeitiger Blasensprung die Kinder eher lebensfrischer macht (YOON, 1973, RICHARDSON et al., 1974, SALZER et al., 1980). Betrachtet man nun den Einfluß einer medikamentösen Tokolysetherapie auf die Lungenreife, so wird auch das in der Literatur durchaus konträr diskutiert. So fand BREISCH (Dissertation, 1979), daß unter einer Tokolysetherapie die Gefahr und die Häufigkeit eines akuten Atemnotsyndroms insbesondere bei Frühgeburten erhöht sein kann.
GOESCHEN (1980) fand unter einer Langzeittokolysetherapie eine geringere Produktion des Surfactant. Auch bei DUDENHAUSEN (1978) war die Surfactantsyntheserate nach Langzeittokolysetherapie letztendlich herabgesetzt. Im Einklang zu diesen Untersuchungsergebnissen stehen wiederum die Befunde, die GERNER (1978) erhoben hat, der tierexperimentell einen supprimierenden Effekt der Tokolytika auf die Lezithinsynthese in der fetalen Rattenlunge findet.
KERO und Mitarb. (1973), LIU (1973) und BOOG (1975) sowie IDDEKINGE und HUGHES (1977) waren der Ansicht, daß die bereits

erwähnte L/S-Ratio im Fruchtwasser nach der Gabe von einer tokolytischen Substanz sich eher günstig im Sinne einer möglichen Prävention gegenüber einem akuten Atemnotsyndrom entwickelt. Man kann nun einerseits folgern, daß der Streß einer Langzeittokolysetherapie über eine erhöhte fetale und mütterliche Plasmacortisolproduktion die Lungenreifung begünstigt (LIGGINS, 1969) und andererseits annehmen, daß ein erhöhter mütterlicher Plasmacortisolspiegel seinerseits die Produktion der kindlichen Nebennierenrinde supprimiert und über diesen Mechanismus möglicherweise das Kind nach der Geburt für das Auftreten eines Atemnotsyndromes anfälliger macht. Für beide Ansichten konnten wir keine unterstützenden Beweise finden, denn, wie bereits erwähnt, fanden wir in allen Kollektiven etwa gleich hohe Plasmacortisolkonzentrationen, die in der Regel zwischen 30 und 35 /ug% lagen, während sich die Normalwerte bei Patienten ohne Schwangerschaft zwischen 9 und 25 /ug% bewegen. Die insgesamt deutlich erhöhten Plasmacortisolkonzentrationen während einer normalen Schwangerschaft sind bekannt und werden ganz einfach auf eine erhöhte Plasmacortisolproduktion in diesem Zustand zurückgeführt.

Ergebnis dieser Arbeit ist nun der Nachweis, daß auch bei nicht normal verlaufenden Schwangerschaften mit Langzeittokolysetherapie oder vorzeitigem Blasensprung die Plasmacortisolkonzentrationen in einem vergleichsweise identischen Bereich zu finden sind. Man kann also nach unseren Ergebnissen keinen Zusammenhang zwischen der erhöhten Plasmacortisolproduktion, einer höhergradigen Lungenreife und einer dadurch bedingten Verhinderung eines akuten Atemnotsyndromes herstellen.

Offenbar spielen bei dem Auftreten eines akuten Atemnotsyndromes andere Faktoren eine entscheidende Rolle, denen wir durch eine klinische Untersuchung zusätzlich nachgegangen sind. So geht aus den Tabellen 27 und 28 hervor, daß mit dem Auftreten eines akuten Atemnotsyndromes in der Blasensprunggruppe häufiger zu rechnen ist als in der

Tokolysegruppe. Unterteilt man diese Blasensprunggruppe nach der unterschiedlichen Latenzzeit, so scheint der über 36 Stunden verlängerte Blasensprung zusammen mit einer Langzeittokolysetherapie die ungünstigste Kombination für das Neugeborene darzustellen.
Analysiert man weiterhin die 4 in dem klinischen Teil dieser Arbeit erwähnten Vergleichsgruppen im Hinblick auf die Häufigkeit eines akuten Atemnotsyndromes, so scheint dieses vorwiegend von der Schwangerschaftswoche des Partus abzuhängen und ist demzufolge bei der Langzeittokolysegruppe am seltensten und der Schwangerschaftswoche der Frühgeburt entsprechend. Betrachtet man nun die Gruppe mit kurzzeitigem Blasensprung, einer Latenzzeit des Blasensprunges bis zur Geburt von 14-36 Stunden und ohne Tokolysetherapie, sowie die Gruppe mit langzeitigem Blasensprung ohne tokolyse und mit Tokolyse, so ist die Rate der akuten Atemnotsyndrome mit 46 50 % in der SSW 33 - 35 etwa identisch. Eindeutig jedoch steigt die Frequenz des Amnioninfektionssyndromes in Abhängigkeit von der Dauer des Blasensprunges vor der Geburt an (Tab. 29). Sowohl die Mortalität als auch die Morbidität ist in diesem Kollektiv deshalb verständlicherweise am höchsten. Gleichzeitig sind die Schwangerschaften aufgrund einer hohen Sectiofrequenz (50 %) mit einem entsprechend höhen Risiko behaftet. Obwohl nun in der Langzeittokolysegruppe das akute Atemnotsyndrom eher selten anzutreffen ist, sind unter den Fällen mit akutem Atemnotsyndrom solche mit einer schweren klinischen Symptomatik relativ häufiger. Man kann aus diesen Untersuchungen folgern, daß sich die Tokolysetherapie nicht negativ auf die Lungenreife auswirkt und somit der dadurch entstandene Zeitgewinn sich auf die Lungenreife eher positiv auswirkt. Kommt es jedoch zu einem Blasensprung, so wird offenbar nach einer gewissen Latenzzeit die Lungenreife durch den entsprechenden Zeitgewinn nicht mehr verbessert, sondern durch eine Tokolysetherapie eher verschlechtert. Bei diesen Schwangerschaften nimmt dann das Amnioninfektionssyndrom und zwar eindeutig zeitabhängig, an Häufigkeit zu. Diese Untersuchungsergebnisse

zeitabhängig, an Häufigkeit zu. Diese Untersuchungsergebnisse bestätigen das bereits in die Routine eingeggangene klinische Vorgehen, daß man bei einem vorzeitigen Blasensprung versuchen sollte, die Geburt mit einer Kurzzeittokolyse hinauszuzögern, bis die Glukokortikoidtherapie eine entsprechende Wirkung auf die Lungenreife ausüben konnte. Wird eine Langzeittokolyse durchgeführt, so riskiert man eine höhere Rate an Amnioninfektionssyndromen ohne entsprechende Verbesserung der kindlichen Lungenreife.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung folgender Punkte:

1) Mögliche Beeinflussung der mütterlichen Plasmacortisolkonzentrationen durch eine Langzeittokolysetherapie.

2) Mögliche Beeinflussung der mütterlichen Plasmacortisolkonzentrationen durch einen vorzeitigen Blasensprung mit und ohne entsprechende tokolytische Therapie.

3) Beeinflussung der kindlichen Lungenreifung und somit des akuten Atemnotsyndromes durch Tokolyse und vorzeitigem Blasensprung.

Wir fanden weder unter einer Langzeit- noch unter einer Kurzzeittokolysetherapie signifikante Veränderungen des mütterlichen Plasmacortisolspiegels im Vergleich zu einem entsprechenden Normalkollektiv. Die Plasmacortisolkonzentrationen lagen zwischen 30 und 35 µg%. Auch bei den einzelnen Blasensprungkollektiven ergaben sich keinerlei signifikante Veränderungen der Plasmacortisolkonzentrationen.

Zu einem akuten Atemnotsyndrom kam es in dem Langzeittokolysekollektiv bei insgsamt 9 Fällen. Als Ursache muß mit großer Wahrscheinlichkeit die Frühgeburtlichkeit diskutiert werden, denn 8 dieser 9 Kinder kamen vor der 38. SSW zur Welt. Mit einer Tokolysetherapie konnte man in 68 % de rFälle eine Verlängerung der Schwangerschaft über die 37. SSW hinaus erreichen, was nach der heutigen Ansicht sowohl für die körperliche Entwicklung des Feten als auch für seine pulmonale Situation post partum von entscheidender Bedeutung sein kann.

Im Vergleich dazu wiesen alle Blasensprungkollektive eine wesentlich höhere Anzahl, zwischen 46 und 75 % an unreifen Kindern auf, was zwangsläufig auch die höhere Zahl von Atemnotsyndromen in dieser Gruppe erklärt. Auffallend ist nun, daß die Erkrankungshäufigkeit an Atemnotsyndromen mit zunehmender Latenzzeit des Blasensprunges nur leicht, der entsprechende klinische Schweregrad jedoch ganz erheblich ansteigt. Dies wiederum kann man mit der zunehmenden Gefährdung des Kindes durch ein Amnioninfektionssyndrom erklären. So steigt die Anzahl der Amnioninfektionssyndrome proportional zur Dauer des verlängerten Blasensprunges an. Verständlicherweise findet man deshalb die größte Anzahl an Infektionen in der Gruppe mit einem über 36 Stunden verlängerten Blasensprung unter gleichzeitiger Tokolysetherapie. Es kristallisiert sich somit die wesentliche Fragestellung heraus, ob eine Tokolysetherapie in allen Fällen eine sinnvolle Maßnahme darstellt. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen zumindest den Schluß zu, daß bei Frühgeburtsbestrebungen ohne Blasensprung eine Langzeittokolyse versucht werden muß, den es gilt die Gestationsdauer im Hinblick auf die Lungenreife des Neugeborenen zu verlängern. Sinnvoll erscheint auch die Verabreichung von Glukokortikoiden an die Mutter. Eine deprimierende Wirkung der Langzeittokolyse auf die Lungenreifung konne unter den vorgegebenen experimentelleen Bedingungen und nach Auswertung der klinischen Daten nicht nachgewiesen werden. Liegt ein vorzeitiger Blasensprung vor, so hängt das weitere Vorgehen von verschiedenen Parametern ab, so z.B. von dem Gestationsalter und von der zunehmenden Gefahr der aufsteigenden Infektion. Ein Zuwarten bei einem Blasensprung bis zur 24. bis 36. Stunde erscheint deshalb gerechtfertigt zu sein, um die Wirkung der Glukokortikoidtherapie bei der Mutter mit ihrem positiven Einfluß auf die fetale Lungenreifung abzuwarten.
Jede weitere Verlängerung dieser Latenzzeit mittels Langzeittokolyse wirkt sich jedoch eher negativ auf das Kind aus. Obwohl sich die Rate der akuten Atemnotsyndrome nicht wesentlich erhöht, nimmt die Zahl der Amnion-

infektionssyndrome erheblich zu, so daß die Gesamtmortalität bei diesen Kindern letzlich eindeutig höher liegt.

6. LITERATURVERZEICHNIS

AHLQUIST, R.P.: A study of the adrenotropic receptors. Amer.J.Phys. 153, 586 (1948)

ANDERSON, C.G., J.A. CIDLOWSKI, P.M. ABSHER, J.R. HEWITT, W.H.J. DOUGLAS: The effect of dexamethasone and prostaglandin F_{2a} on production and release of surfactant in type II alveolar cells. Prostaglandins 16, 923-929 (1978)

BADEN, M., CH.R. BAUER, E.COLLE, G.KLEIN, A. PAPAGEORGIOU, L.STERN: Plasma corticosteroids in infants with the respiratory distress syndrome. Pediatrics, 52, 782-787 (1973)

BALLARD, P.C., R.A. BALLARD: Glucorticoidreceptors and the role of glucocorticoids in fetal lung development. Proc.nat.Acad.Sci(Wash.) 69, 2668 (1972)

BAUER, CH.R., L. STERN, E.COLLe: Prolonged rupture of membranes associated with a decreased incidence of respiratory distress syndrome. Pediatrics, 53, 7-12 (1974)

BAUMGARTEN, K., W. GRUBER: Tokolyseindex, in Dudenhausen, J.W., Saling, E. (HRSg.): Perinatale Medizin, BD. V, 58-59 (1974), Stuttgart, Thieme Verlag

BERG, D.: Kritische Bilanz der Fruchtwasseruntersuchungen in der Schwangerschaft. Gynäkologe 7, 4-12 (1974)

BLANFORD, A.Th., B.E.P. MURPHY: In vitro metabolism of prednisolone, dexamethasone, betamethasone and cortisol by the human placenta. Am.J.Obstet.Gynecol. 127, 264-267 (1977)

BOOG,G., M.B. BRAHIM, R. GANDAR: Betamimetic drugs and possible prevention of RDS. British Journal of Obstetics and Gynaecology, 82, 285-288 (1975)

BREISCH, G.: c-AMP in Plasma und Thrombozyten bei normaler und pathologischer Schwangerschaft. Dissertation, Tübingen 1980

Brun DEL RE, R., P. DE GRANDT, H. BUESS, M. HENSELMANN, M. RAMZIN: Beziehung zwischen Latenzzeit des BS und hyalinen Membranen bei Frühgeburt. Gynäk.Rdsch. 15, (Suppl. 1), 55-57 (1975)

CASPI, E., SCREYER, Z. WEINRAUB, Y. LIFSHITZ, M. GOLDBERG: Dexamethasone for prevention of respiratory distress syndrome. Multiple perinatal factors. Obstetrics a. Gynecol. 57, 41-47 (1981)

CAWSAN, M.J., A.P.M. ANDERSON, A.C. TUMBELL: Cortisol, cortisone, and maternal plasma in relation to the onset on labour. The Journal of Obstrics and Gynaecology of the British Commonwealth, 81, 737-745 (1974)

CAWOOD, M.S., R.F. HEYS, R.E. OAKEY: Cortisol binding capacity and oestrogen concentrations in maternal and cord plasma in pregnancies with normal and anencephalic fetuses. Clinical Endocrinology 5, 341-347 (1976)

CLEARY, R.E., YOUNG, P.C.M.: Serum unconjugated estriol in normal and abnormal pregnancy. Amer.J.Obstet.Gynec. 1, 18 (1974)

DIEDRICH, K., STEFAN, D.KREBS: The effect of betamethasone therapy on the LS ratio in amniotic fluid. J.Perinat.Med. 6, 22-27 (1978)

DORMERm R.A., J.F. FRANCE: Cortisol and cortisone levels in umbilical cord plasma and maternal plasma of normal pregnancies. Steroids 21, (4) 497 (1973)

DUDENHAUSEN, J.W., G. KYNAST, A.-M. LANGE-LINDENBERG, E. SALING: Influence of longterm betamimetic therapy on the lecithin content of amniotic fluid. Gynecol.Obstet. Invest. 9, 205 (1978)

FENCL DE, M.M., R. OSATHANONDH, D. TULCHINSKY: Plasma cortisol and cortisone in pregnancies with normal and anencephalic fetuses. J. of Clinical Endocrinol. and Metabolism 43, 80-85 (1976)

FLECKENSTEIN, A., JAHNKE, G. FLECKENSTEIN-GRÜN: Kardiotoxische Wirkungen ß-adrenerger Tokolytika - Kardioprotektion durch Ca^{++}-Antagonisten, in Kardiale Probleme bei der Tokolyse, 54-64, Hillemanns, H.G., Trolp, R. (Hrsg.): F. Ehnke-Verlag Stuttgart, 1978

GERNER, R.: Untersuchungen zur Beeinflussung der Lezithinsynthese in der fetalen Lunge durch Tokolytika, in: Perinatale Medizin, Bd. VII. Schmidt, E., Dudenhausen, J.W. und Saling, E. (Hrsg.): Georg Thieme Stuttgart, 1978

GIANNOPOULOS, G.: Variations in the levels of cytoplasmic glucocorticoid receptors in lunge of various species at different development stages. Endocrinology 94, 450-458 (1974)

GILDEN, C., A. SEVENIAN, D. TIENLY, S. KAPLAN, C. BARRETT: Regulation of fetal lung phosphatidyl choline synthesis by cortisol: role of glycogen and glucose. Pediatric Research 11, 845-848 (1977)

GLUCK, L., M.V. KULOVICH, R.C. BORER, P.BREUM, G. ANDERSON, W. SPELLACY: Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis. Amer.J.Obstet.a.Gynec. 109, 440-445 (1971)

GLUCK, L., M.V. KULOVICH, A. EIDELMANN,L. CORDRO, A. KHAZIN: Biochemical development of surface acitivity in mamalian lung. IV. Pulmonary lecithin synthesis in the human fetus and newborn and etiology of the respiratory: distress syndrome. Pediat.Res. 6, 81-99 (1972)

GLUCK, L., M.V. KULOVICH: Lecithin/Sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. Amer.J.Obstet.Gynecol. 115, 539-546 (1973)

GOESCHEN, K., J.W. DUDENHAUSEN, G. KYNAST, E. SALING: Lecithin content of amniotic fluid in twin pregnancies with and without long-term tocolytic therapy. Gynecol. Obstet.Invest. 11, 301-306 (1980)

GÖSER, R.: Habilitationsschrift, Münster 1981

HALLER, U., B. SCHENK, H. RUNNEBAUM, H. RÜTTGERS, F. LORENZ, F. KUBLI: Langzeitbehandlung mit Betamimetika während der Schwangerschaft und Verhaltenvon Östrogen, HPL und biparietalem Durchmesser, in: Dudenhausen, J.W., Saling, E. (Hrsg.): Perinatale Medizin IV, 392-395, (1972), Stuttgart Thieme Verlag

HERTING, G.: Wirkungsmechanismus von Fenoterol und Isoproterenol in: Kardiale Probleme bei der Tokolyse. Hillemann, H.G., R. Trolp (Hrsg.): F. Ehnke Verlag, Stuttgart, 1978 (Symposium, Freiburg 78)

HILLEMANNS, H.G., R. TROLP: Tokolyse-Symposion, 7. Febr. 1976 Freiburg. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 37, 191-193 (1977)

HILLMANN, D.A., C.J.P. GIROUD: Plasma cortisone and cortisol levels at birth and during the neonatal period. J.clin.Endocrinol. 25, 243 (1965)

HILTMANN, W.D., H. WEIDINGER: Subjective and objective cardiovascular sideaffects and their antagonising during clinical treatment with betamimetics, in: Weidinger, H. (Hrsg.): Labour inhibition, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1976

HILTMANN, W.P., H. WEIDINGER, W. WIEST: Änderungen der maternalen cardiovasculären Parameter während der Tokolyse und beim Rücklageschocksyndrom. Z. Geburtshilfe Perinat. 180, 366-374 (1976), F. Ehnke Verlag, Stuttgart

HOCHULI, E.: Geburtshilfe, Gynäkologie und Grenzgebiete. Ausgewählte Kapitel. Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1980

IDDEKINGE van, B., E.A. HUGHES: The effect of the intrauterine fetal transfusion and a ß-sympathomimetic substance on the lecithin/sphingomyelin ratio in human amniotic fluid. Brithish J. of Obstet.Gynec. 84, 669673 (1977)

JANTZEN, K., HILFREICH, H.J.: Zur Frage des unzeitigen Blasensprungs. Dtsch.Med.Wschr. 93, 1760-1766 (1968)

JASCHONEK, K.: Veränderungen der Plasma-cAMP und Cortisolkonzentration während Schwangerschafts- und Geburtsverlauf. Dissertation, Tübingen 1979

JONES, M.D., S.J. BURD, W.A. BOWES, F.C. BATTAGLIA, L.O. LUBCHENCO: Failure of association of premature rupture of membranes with respiratory distress syndrome. N.Engl.J.Med. 292, 1253-1257 (1975)

JÜTTING, G., R. AUSTERMANN, W. BARENYI, C. BIEMANN-HOCHSTRATE: Der Einfluß einer Tokolytischen Behandlung mit Th 1165a auf die Ausscheidung der Gesamtöstrogene im Urin in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft. Z.Geburtsh.Perinat. 177, 356 (1973)

JUNG, H.: Praktische Fragen der Tokolyse in der Schwangerschaft. Betamimetika-Struktur, Dosierung, Stoffwechsel und Wirkungsmechanismus, in: Dudenhausen, J.W., Saling, E. (Hrsg.): Perinatale Medizin, Bd. V, 44-48, Stuttgart Thieme Verlag 1974

KERO, P., T.HIRVONEN, and J. VÄHMÄKI: Prental and postnatal isoxsupprine and respiratory distress syndrome. Lancet 2, 198 (1973)

KEUTH, U.: Membransyndron (Atemnotsyndrom) der Frühgeborenen. Fortschr.Med. 91, 693-697 (1973)

KEUTH, U.: Das Atemnotsyndrom und seine Behandlung. Mschr. Kinderheilk. 118, 52-64 (1970)

KORDS, H.., G. MÜLLER; H. WEMZE: Renin Aktivität, Aldosteron und Cortisol im Plasma in der Spätschwangerschaft unter Tokolytischer Therapie. 8. Deutscher Kongreß für Perinatale Medizin, Berlin, 3. - 7.5.1977, in: Perinatale Medizin,hrsg. von E. Schmidt, J.W. Dudenhausen, E. Saling, Thieme, Stuttgart, 1978

KRAUER, F.: Maternal and umbilical cord plasma-cortisol-concentrations related to different types of deliveries. Arch.Gynäk. 215, 343-350 (1973)

Kriegelsteiner, H.P., H. KÖPCKE, A. LOHNINGER, R. SCHNEIDER, B. Landauer, J. Johannigmann, G. BLÜMEL: Oberflächenaktive Substanzen im Fruchtwasser: Vergleich biomechanischer und biochemischer Untersuchungen. Z.Geburtshilfe Perinat. 180, 194-203 (1976)

KULOVICH, M., L. GLUCK: The lung profile. II. Complicated pregnancy. Amer.J.Obstet.Gynecol. 135, 64-70 (1979)

KÜNZEL, W., J. REINECKE: Der Einfluß von Th 1165a auf die Gaspartialdrucke und auf die Kardiovaskulären Parameter von Mutter und Fetus, zugleich eine quantitative Analyse der Wehentätigkeit. Z.Geburtsh. und Perinat. 177, 81-90 (1973)

KUENZIG, H.J., W. GEIGER: Radioimmunologic determination of plasma unconjugated estriol in normal and abnormal pregnancies with a specific antiserum to estriol. Arch.Gynäk. 216, 387 (1974)

LEDERMANN, R.P., E. LEDERMANN, B.A. Work, D.S. McCANN: The relationship of maternal anxiety, plasma catecholamins, and plasma cortisol to progress in labor. Amer.J.Obstet.Gynecol. 132, 495-500 (1978)

LEMPERT, J.E. MÜLLER-TYL, H.BENSER,M.BAUM, U. KRAUS: Nachweis von oberflächenaktiven Substanzen der fetalen Lunge im Fruchtwasser während des Schwangerschaftsverlaufes. Wr.Klin.Wochenschrift 85, 678-681 (1973)

LIGGINS, G.C., R.N. HOWIE: A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatmentfor prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics 50, 515-525 (1972)

LIU, D.T.Y.: Phospodiesterase inhibitionand respiratory distress syndrome. Lancet 2, 378 (1973)

LUBCHENCO, L.O., Ch. HANSMANN, M. DRESSLER, E. BOYD: Intrauterine growth as estimated from liveborn birthweight data at 24 to 42 weeks of gestation. Pediatrics 32, 793-800 (1963)

MIGEON, C.A., J. BERTRAND, and C.A. GEMZELL: The transplacental passage of various steroid hormones in midpregnancy. Recent Prog.Horm.Res. 17, 207 (1961)

MUKHERJEE, T., M. ROTH, L. RECHT, M. SIRMANNS, J.A. BATTS: Significance of amniotic fluid. Corticosteroid levels in human pregnancies. Obstetrics and Gynecology 49. 144-147 (1977)

MuKHERJEE, K., G.J.M. SWYER: Plasma cortisol and adrenocorticotrophic hormone in normal men and non-pregnant women, normal pregnant women and women with preeclampsia. The Journal of Obstet a. Gynec. of the B.C. 79, 504-512 (1972)

MURPHY, B.E.P.: Does the human fetal adrenal play a role in parturition? Amer.J.Obstet.Gynecol. 115, 521-525 (1973)

MURPHY, B.E.P.: Steroid arterioveneous differences in umbilical cord plasma: Evidence of cortisol production by the human fetus in early gestation. Journal of Clinical Endocrinol. and. Metabolism 36, 1037 (1973)

MURPHY, B.E.P., S.J. CLARK, J.R. DONALD: Conversion of maternal cortisol to cortisone durin placental transfer to the human fetus. Am.J.Obstet.Gynecol. 118,

NAEYE, R.L., H.T. HORCKE, W.A. BLANC: Adrenal glandstructure and the development of hyaline membrane disease. Pediatrics 47, 650-657 (1971)

POKOLY, TH.B.: The role of cortisol in human parturition. Am.J.Obstet.Gynec. 117, 4, 549-553 (1973)

QUIRK, J.G., R.K. RAKER, R.H. PETRIE, W. ATHANASTA: The role of glucocorticoids, unstressful labour and atraumatic delivery in the prevention of respiratory distress syndrome. Amer.J.Obstet.Gynecol. 134, 768-771 (1979)

RECK, G., A. RENNER, G. SINNS, M.BRECKWOLDT: Correlation of plasma non-conjugated oestriol and plasma cortisol in late human pregnancy. Acta Endocrinologica 92, 553-559 (1979)

REYNOLDS, J.: Serum total corticoid and cortisol levels in premature infants with respiratory distress syndrome. Pediatrics 51, 884-890 (1973)

RICHARDSON, C.J., J.P. JEFFREY, M.D. CUNNINGHAM, L. GLUCK: Acceleration of fetal lung materation followin prolonged rupture of the membranes. Amer.J.Obstet.Gynecol. 118, 1115-1118 (1974)

RICHTER, R., WIEST: Nebenwirkung: Tokolyse mit Berücksichtigung der Nebenwirkungen. Gynäkologe 11, 29-38 (1978)

SALZER, H., P. HUSSLEIN, J. NEZBEDA, G. SIMBRUNER: The effect of premature rupture of the membranes on the surface activity of amniotic fluid and on the pulmonary function of the newborn. Arch.Gynecol. 230, 149-157 (1980)

SCHINDLER, A.E.: Steroide im Fruchtwasser. Fortschritt. Geb. Gynäk. 46, 1 (1972)

SCHMIDT, R., W. WIEST, A.STIEFEL,C. GRUMBRECHT, R. RUFFMANN: Plasmacortisol unter Tokolyse mit Partusisten^{R} und Isoptin^{R}. Vortrag 42. Tagung Dt. Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, München, 12. - 16.9.1978

SIEBERT, W., C. MEITINGER: Prophylace des Atemnotsyndromes mit Betamethason. Geburtsh. u. Frauenheilkunde 37, 149-153 (1977)

SIEGLE, U.M.: Über die Bedeutung der Latenzzeit beim vorzeitigen Blasensprung - Eine klinische Studie mit elektr. Hilfsmitteln -, Dissertation Tübingen 1980

SMITH; I.P., and R.P. SHEARMAN: The relationship of human umbilical arterial and venous plasma levels of corticosteroids to gestational age. J.Endocrin: 55, 211-212 (1972)

UNBEHAUN, V., A. CONRADT, C.M: SCHLOTTER, E. FRIEDRICH, A.E. SCHINDLER,S. HELLER, H. WEBER: Verhalten der radioimmunologisch bestimmten Konzentration von Plasma-Progesteron und -Östriol sowie von Serum-HPL während Infusion von Th 1165a. Perinatale Medizin, Bd. V, S. 65-67, Stuttgart, Thieme Verlag 1974

WAYNE, C., M. FENCL, D. TULCHINSKY: Amniotic fluid cortisol after premature rupture of the membranes. The Journal of Pediatrics 88, 1007-1009 (1976)

WEIDINGER, H., W.WIEST: Modellvorstellung zur Wertung betamimetischer Substanzen. Z. Geburtsh. Prerinat. 177, 223-232 (1973), F. Ehnke Verlag, Stuttgart

WEIDINGER, H., WIEST: Die Auswirkungen langdauernder WE-hemmung mit Th 1165a und Isoptin^{R} auf Herz-Kreislauf-Organ- und Stoffwechselparameter der Mutter. Zeit.f. Geburtsh. u. Perinat. 177, 237-244 (1973)

WEIDINGER, H.WIEST: Die Behandlung des Spätabortes und der drohenden Frühgeburt mit Th 1165a in Kombination mit Isoptin. Z.Geburtsh.Perinat. 177, 233-237 (1973), F. Ehnke Verlag, Stuttgart

WEIDINGER, H., W. WIEST, B.ZSOLNAI, J. SOMOGYI: Diaplazentare Passage von Partusisten^{R}, in: Dudenhausen, J.W., Saling, E. (Hrsg).): Perinatale Medizin, Bd. VI, Stuttgart Thieme Verlag (1975)

WEIDINGER; H., D. MOHR, K. HALLER, W.D. HILTMANN, M. VOGEL: Zeitlicher Verlauf der Blutglukose, des immunoreaktiven Insulins und der Kaliumionen bei Neugeborenen nach langzeitiger und akuter Gabe von Partusisten mit und ohne Isoptin. Z.Geburtsh.Perinat. 180, 258-265 (1976)

WEIDINGER, H., WIEST: Tokolyse - Fortschritt mit möglichen Gefahren. Kardiale Problemebei Tokolyse, 9-16, Hillemann u. Trolp, Ferdinand Ehnke Verlag 1978, Symposium Freiburg 1978

WIEST, W., H. WEIDINGER, B. ZSOLNAI,J.SOMOGYI, and K.L. BLOMINGER: Diaplacental transfer of Partusisten^{R} in humans, in: Weidinger, H. (Hrsg.): Labour inhibition, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1976

WILSON, M.G., P.H. ARMSTRONG, R.C. NELSON, R.H. BOAK: Prolongad rupture offetal membranes. Amer.J.Dis.Child. 107 138 (1964)

YOON, J.J., R. HARPER: Observations on the relationship betwesen duration of rupture of themembranes and the development of idiopathic RDS. Pediatrics 52, 161-168 (1973)

Anhang

ANHANG 1

Tabelle 29: 9 Fälle aus dem Langzeittokolysekollektiv mit vorzeitigem Blasensprung

Fall Nr.	Partus SSW	Dauer BS (h)	Dauer Toko. (T)	Art.d. Entbind.	Gewicht Kind (g)	Reife	Verleg. Kikli	RDS	Infek-tion
17	36	36	23	Sectio	2650	-	+	(+)	+
3	38	12	73	Vakuum	2750	+	-	-	-
11	38	10	22	spontan	2560	+	-	-	-
37	38	6	10	Vakuum	2460	-	+	-	-
50	38	20	21	Vakuum	2850	-	-	-	-
53	38	4-6	11	Sectio	3630	+	-	-	-
63	38	4-6	27	spontan	3210	+	-	-	-
44	39	23	25	Vakuum	2850	-	-	-	-
55	39	12	122	spontan	2770	+	-	-	-

Tabelle 30: Anamnese der Mutter und Schwangerschaftsverlauf beim Kurzzeitblasensprungkollektiv (n=13)

Fall / Parameter	73	78	105	81	102	103	74	77	75	76	79	80	82
Alter d. Mutter	28	20	26	24	28	38	37	39	31	26	22	18	30
Partus SSW	31	33	33	35	35	35	36	36	37	37	37	37	37
Dauer d. BS (h)	24	24	2,5	24	14	3	24	24	26	24	24	24	20
Dauer d. Toko. (T)	-	-	1,5	-	-	1,5	-	-	-	-	-	-	-
Z.n. Uterus-OP	Koni-station	Sectio	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Para	1	2	4	1	1	1	1	3	1	2	2	1	1
Gravida	1	2	4	1	1	3	1	6	1	2	2	1	2
+Aufnahme-grund	BS b	BS a	c, d,e	BS a	BS	BS c	BS	BS	BS	BS	BS	BS a	BS a
Baumgarten Score	5	4	4	4	5	5	3	4	2	3	3	6	2
Wehentätigkeit bei Aufnahme regelm. (+) unregelm. (-) keine	0	+	+	+	+	+	-	-	0	-	0	+	+

+a Frühgeburtsbestrebungen
b Placenta praevia partialis
c vorzeitige Lösung
d status febrilis
e Hydramnion
f Cervixinsuffizienz

Tabelle 31: Geburt und Kind beim Kurzzeitblasensprungkollektiv

Fall / Parameter	73	78	105	81	102	103	74	77	75	76	79	80	80
Partus SSW	31	33	33	35	35	35	36	36	37	37	37	37	37
Art d. Entbindung	sp	Sec	Sec	sp	sp	Sec	For	sp	sp	sp	sp	sp	Sec
Apgar 1'	2	8	4	6	9	6	8	10	9	9	9	9	10
Apgar 5'	7	10	7	9	10	10	9	10	10	10	10	10	10
Apgar 10'	8	10	8	9	10	10	9	10	10	10	10	10	10
Geburtsgewicht (g)	1065	2700	1150	3300	2100	2810	2550	2890	3180	2850	2830	2950	2370
Gewichtsperzentile+++	5	2	4	1	4	3	4	3	3	3	3	3	5
Geburtslänge (cm)	38	-	-	-	44	-	48	49	49	49	48	49	46
Reife vorhanden	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+
Reanimation	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Atemhilfe post partum	Maske	-	Intubation	Sauerstoff	Sauerstoff	Sauerstoff	-	Maske	-	-	-	Sauerstoff	-
Diskrepanz Gestationsalter/Befund	-	+ 36W	+ 30W	+ 40W	-	-	-	-	-	-	-	+ 36W	-
Verlegungsdiagnose+++	1,2 6,7	2,6	1,3 4	2,3 4	1,2	2	-	2,3	-	-	-	-	5,8
Manifestes RDS	+	-	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-
Amnioninfekt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+

++ 1 = 90 %
2 = 90 - 75 %
3 = 75 - 50 %
4 = 50 - 25 %
5 = 25 - 10 %
6 = 10 %

+++ 1 Unreife
2 RDS
3 Aspiration
4 Asphyxie, Beatmung
5 V.a. Amnioninfektion
6 Mißbildung
7 Vitium Cordis
8 Ikterus

ANHANG 3

Tabelle 32 : Anamnese der Mutter und Schwangerschaftsverlauf beim Langzeitblasensprungkollektiv (n ♀ 9)

Fall / Parameter	83	90	89	86	85	88	91	87	84
Alter der Mutter	29	35	32	26	24	28	32	24	23
Partus SSW	27	29	30	33	36	36	37	38	41
Dauer des Blasensprungs (T)	5	20	4	2	14	3	3	20	11/22
Dauer der Tokolyse (T)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Z.n. Uterus-Op	-	-	-	Konisation	-	-	-	Sectio	-
Para	3	2	2	1	2	1	3	2	3
Gravida	4	4	4	1	3	2	4	3	2
Aufnahmegrund[+]	BS	BS	BS d	BS	BS	BS	BS	BS (2x)	BS (2x)
Baumgarten Score	3	1	1	4	2	3	1	4	4
Wehentätigkeit bei Aufnahme regelm. (+) unregelm. (-) keine 0	-	0	0	-	-	0	0	+	-

[+]a Frühgeburtsbestrebungen
b Placenta praevia partialis
c vorzeitige Lösung
d status febrilis
e Hydramnion
f Cervixinsuffizienz

ANHANG 3

Tabelle 33: Geburt und Kind beim Langzeitblasensprung-kollektiv

Fall / Parameter	83	90	89	86	85	88	91	87	84
Partus SSW	27	29	30	33	36	36	37	38	41
Art d. Entbindung	sp	sp	Sec	sp	sp	For	For	Sec	sp
Apgar 1'	4	3	2	8	10	9	10	8	9
Apgar 5'	5	7	7	10	10	6	10	9	10
Apgar 10'	8	10	9	10	10	10	10	9	10
Geburtsgewicht (g)	660	1490	1275	2050	2570	2790	2500	3110	4130
Gewichtsperzentile	6	1	4	3	3	3	5	3	1
Geburtslänge (cm)	-	-	-	42	47	48	48	49	55
Reife vorhanden	-	-	-	-	+	+	-	+	+
Reanimation	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Atemhilfe post partum	Intubation	Intubation	Intubation	Sauerstoff		Sauerstoff	-	-	-
Diskrepanz Gestationsalter/Klinik	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Verlegung Kikli	+	+	+	+	-	+	+	-	-
Verlegungsdiagnose +++	1,2 3,5	1,2 3	1,2 5	1,3	-	2,3 5	5	-	-
Manifestes RDS	+	+	+	-	-	+	-	-	-
Amnioninfektion	(+)	-	(+)	+		(+)	+	-	-

++ 1 = 90 %
2 = 90 - 75 %
3 = 75 - 50 %
4 = 50 - 25 %
5 = 25 - 10 %
6 = 10 %

+++ 1 Unreife
2 RDS
3 Aspiration
4 Asphyxie, Beatmung
5 V.a. Amnioninfektion
6 Mißbildung
7 Vitium vordis
8 Ikterus

ANHANG 4

Tabelle 34: Anamnese der Mutter und Schwangerschaftsverlauf beim Langzeitblasensprungkollektiv mit Langzeittokolyse (n = 8)

Fall / Parameter	95	96	99	97	101	94	106	92
Alter der Mutter	24	28	27	31	20	25	29	22
Partus SSW	29	31	31	33	34	35	37	38
Dauer des BS (T)	9	9	17	23	54	20	4	39
Dauer der Tokolyse (T)	40	9	15	42	82	19	75	38
Z.n. Uterus-Op	-	-	-	Sectio-nes	Uterus-mißbil.	-	-	Cer-clage
Para	2	2	2	3	1	1	2	1
Gravida	4	2	2	4	1	2	2	2
Aufnahme-grund[+]	a,b	BS d	BS a	a	BS	BS a	a,c	BS a,c
Baumgarten Score	3	5	3	5	1	4	1	2
Wehentätigkeit bei Aufnahme regelm. (+) unregelm. (-) keine 0	+	-	-	-	0	0	0	0

[+]
a Frühgeburtsbestrebungen
b Placenta praevia partialis
c vorzeitige Lösung
d status febrilis
e Hydramnion
f Cervixinsuffizienz

L e b e n s l a u f

Am 18. April 1958 wurde ich, Barbara Enßlin-Haasis, als Tochter des Biochemikers Dr. Werner Enßlinund seiner Ehefrau Dorothea, geb. Riekert, in Tübingen geboren.

Nach Absolvierung der Grundschule besuchte ich von 1967 bis 1969 das Freiherr-vom-Stein Gymnasium in Rösrath, bei Köln.

1970 wechselte ich auf das Wildermuth-Gymnasium in Tübingen über, wo ich 1976 die Reifeprüfung ablegte.

Anschließend begann ich das Studium der Medizin in Tübingen. Im Sommersemester 1978 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung.

Nach zwei Klinischen Semestern legte ich die 1. Ärztliche Prüfung ab.

Im Wintersemester 1982 bestand ich die 2. Ärztliche Prüfung und am 15. April 1983 die 3. Ärztliche Prüfung.

Am 17. Dezember 1983 heiratete ich den Arzt Dr. Rainer Haasis.